



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3328893 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.09.27
(86)	European Application Nr.	16757163.7
(86)	European Filing Date	2016.08.01
(87)	The European Application's Publication Date	2018.06.06
(30)	Priority	2015.07.31, US, 201562199939 P 2016.02.03, US, 201662290861 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 Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, USA
(72)	Inventor	RAUM, Tobias, c/o Amgen Research (Munich) GmbH Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland KUFER, Peter, c/o Amgen Research (Munich) GmbH Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland RAU, Doris, c/o Amgen Research (Munich) GmbH Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland ANLAHR, Jonas, c/o Amgen Research (Munich) GmbH Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland BLUEMEL, Claudia, c/o Amgen Research (Munich) GmbH Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland HOFFMANN, Patrick, c/o Amgen Research (Munich) GmbH Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland NAHRWOLD, Elisabeth, c/o Amgen Research (Munich) GmbH Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland BAILIS, Julie, 111 Wilder Avenue, Los Gatos, California 95030, USA MUENZ, Markus, c/o Amgen Research (Munich) GmbH Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland BROZY, Johannes, c/o Amgen Research (Munich) GmbH Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland FRIEDRICH, Matthias, c/o Amgen Research (Munich) GmbH Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland RATTEL, Benno, c/o Amgen Research (Munich) GmbH Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland BOGNER, Pamela, c/o Amgen Research (Munich) GmbH Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland

WOLF, Andreas, c/o Amgen Research (Munich) GmbH Staffelseestrasse 2,
81477 Munich, Tyskland
POMPE, Cornelius, c/o Amgen Research (Munich) GmbH Staffelseestrasse 2,
81477 Munich, Tyskland

(74) Agent or Attorney RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER,
Storbritannia

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

(56) References

Cited: WO-A1-2010/124797
WO-A1-2016/016859
WO-A2-2014/004549
WO-A2-2008/143954
WO-A2-2008/119567

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. Bispesifikt antistoffkonstrukt omfattende et første bindingsdomene som binder seg til humant MSLN på overflaten av en målcelle og et andre bindingsdomene som binder seg til humant CD3 på overflaten av en T-celle, hvori det første bindingsdomenet binder seg til en epitop av MSLN som er omfattet innen regionen som avbildet i SEQ ID NO: 245; hvori det første bindingsdomenet som binder humant MSLN 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: 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;
 - b) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 171, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 172, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 173, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 174, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 175 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 176;
 - c) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 181, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 182, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 183, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 184, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 185 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 186;
 - d) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 191, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 192, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 193, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 194, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 195 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 196; og
 - e) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 201, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 202, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 203, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 204, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 205 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 206.
2. Antistoffkonstruktet ifølge krav 1, hvori det andre bindingsdomenet binder seg til humant CD3 epsilon og til Callithrix jacchus, Saguinus Oedipus eller Saimiri sciureus CD3 epsilon.
3. 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 disse formatene.
4. Antistoffkonstruktet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det første bindingsdomenet omfatter en VH-region valgt fra gruppen som består av de avbildet i SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 197 og SEQ ID NO: 207 og/eller hvori det første bindingsdomenet omfatter en VL-region valgt fra gruppen

som består av de avbildet i SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198 og SEQ ID NO: 208.

5. Antistoffkonstruktet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det første bindingsdomenet omfatter 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: 167+168, SEQ ID NO: 177+178, SEQ ID NO: 187+188, SEQ ID NO: 197+198 og SEQ ID NO: 207+208.
6. Antistoffkonstruktet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det første bindingsdomenet omfatter et polypeptid valgt fra gruppen som består av de avbildet i SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199 og SEQ ID NO: 209.
7. Antistoffkonstruktet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, omfattende:
 - (a) et polypeptid omfattende i den følgende rekkefølgen som starter fra N-enden:
 - et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199 og SEQ ID NO: 209;
 - et peptidbindeledd som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1-9; og
 - et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 100 og SEQ ID NO: 103; og
 - eventuelt en His-tag, slik som den ene avbildet i SEQ ID NO 10;
 - (b) et polypeptid omfattende i den følgende rekkefølgen som starter fra N-enden:
 - et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199 og SEQ ID NO: 209;
 - et peptidbindeledd som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1-9;
 - et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 100 og SEQ ID NO: 103;
 - eventuelt et peptidbindeledd som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1-9;
 - et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 104-134; og
 - eventuelt en His-tag, slik som den ene avbildet i SEQ ID NO 10;
 - (c) et polypeptid omfattende i den følgende rekkefølgen som starter fra N-enden:

- et polypeptid som har aminosyresekvensen QRFVTGHFGGLX₁PANG (SEQ ID NO: 135) mens X₁ er Y eller H; og
- et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199 og SEQ ID NO: 209;
- 5 • et peptidbindeledd som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1–9;
- et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 100 og SEQ ID NO: 103;
- 10 • et polypeptid som har aminosyresekvensen QRFVTGHFGGLHPANG (SEQ ID NO: 137) eller QRFCTGHFGGLHPCNG (SEQ ID NO: 139); og
- eventuelt en His-tag, slik som den ene avbildet i SEQ ID NO 10;
- (d) et polypeptid omfattende i den følgende rekkefølgen som starter fra N-enden
- et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 98 og SEQ ID NO: 101;
- 15 • et peptidbindeledd som har aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 8;
- et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198 og SEQ ID NO: 208 og en serinrest ved C-enden;
- 20 • et polypeptid som har aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 140; og et polypeptid omfattende i den følgende rekkefølgen som starter fra N-enden:
- et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 197 og SEQ ID NO: 207;
- 25 • et peptidbindeledd som har aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 8;
- et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 99 og SEQ ID NO: 102 og en serinrest ved C-enden;
- 30 • et polypeptid som har aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 141;
- (e) et polypeptid omfattende i den følgende rekkefølgen som starter fra N-enden:
- et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 98 og SEQ ID NO: 101;
- 35 • et peptidbindeledd som har aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 8;
- et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198 og SEQ ID NO: 208;
- et polypeptid som har aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 142; og

et polypeptid omfattende i den følgende rekkefølgen som starter fra N-enden:

- et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 197 og SEQ ID NO: 207;
- et peptidbindeledd som har aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 8;

- 5 • et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 99 og SEQ ID NO: 102 og en serinrest ved C-enden;

- et polypeptid som har aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 143;

- 10 (f) et polypeptid omfattende i den følgende rekkefølgen som starter fra N-enden:

- et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199 og SEQ ID NO: 209;
- et peptidbindeledd som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1–9; og

- 15 • et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 100 og SEQ ID NO: 103; og
- et polypeptid som har aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 144; og
- et polypeptid som har aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 145;

- 20 (g) et polypeptid omfattende i den følgende rekkefølgen som starter fra N-enden:

- et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199 og SEQ ID NO: 209; og
- et polypeptid som har aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 146; og

et polypeptid omfattende i den følgende rekkefølgen som starter fra N-enden:

- 25 • et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 100 og SEQ ID NO: 103; og
- et polypeptid som har aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 147;

(h) et polypeptid omfattende i den følgende rekkefølgen som starter fra N-enden:

- 30 • et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199 og SEQ ID NO: 209; og
- et polypeptid som har aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 148; og

et polypeptid omfattende i den følgende rekkefølgen som starter fra N-enden:

- 35 • et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 100 og SEQ ID NO: 103; og
- et polypeptid som har aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 149; eller

(i) et polypeptid omfattende i den følgende rekkefølgen som starter fra N-enden:

- et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199 og SEQ ID NO: 209;
 - et peptidbindeledd som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1–9; og
- 5
- et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 100 og SEQ ID NO: 103; og
 - et polypeptid som har aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 150.
- 10
8. Antistoffkonstruktet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, omfattende i en N- til C-terminal rekkefølge:
- det første bindingsdomenet som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199 og SEQ ID NO: 209;
- 15
- et peptidbindeledd som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 2, 8 og 9;
 - det andre bindingsdomenet som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 100 og SEQ ID
- 20
- NO: 103 (se også SEQ ID NO: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 eller 187 ifølge WO 2008/119567);
- et peptidbindeledd som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1, 2, 4, 5, 6, 8 og 9; og
 - det tredje domenet som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ
- 25
- ID NO: 260–267.
9. Antistoffkonstruktet ifølge krav 8, omfattende en sekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 276 til 287.
- 30
10. Polynukleotid som koder for et antistoffkonstrukt som definert i et hvilket som helst av de foregående kravene.
11. Vertscelle transformert eller transfektet med polynukleotidet som definert i krav 10.
- 35
12. Farmasøytisk sammensetning omfattende et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9.

13. Antistoffkonstrukt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse i forebyggingen eller behandlingen av en solid tumorsykdom eller en metastatisk kreftsykdom.
- 5 14. Sett omfattende et antistoffkonstrukt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, et polynukleotid som definert i krav 10 og/eller en vertscelle som definert i krav 11.