



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3330293 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2019.11.25

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2019.07.24

(86) European Application Nr. 17206868.6

(86) European Filing Date 2009.11.06

(87) The European Application's Publication Date 2018.06.06

(30) Priority 2008.11.07, US, 112323 P
2009.06.02, US, 183291 P
2009.06.29, US, 221269 P

(84) Designated Contracting States: 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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
Designated Extension States: AL ; BA ; RS

(62) Divided application EP2918604, 2009.11.06

(73) Proprietor Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestrasse 2, 81477 München, Tyskland

(72) Inventor ZUGMAIER, Gerhard, c/o Amgen Research (Munich) GmbH Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland

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

(54) Title **TREATMENT OF PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WITH BISPECIFIC ANTIBODIES AGAINST CD3XCD19**

(56) References Cited: WO-A1-2007/068354
Anonymous: "Phase II Study of the BiTE® Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-Precursor Acute ALL", , 11 August 2008 (2008-08-11), 11 August 2008 (2008-08-11), XP002572438, Retrieved from the Internet:
URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT0_0560794/2008_08_11 [retrieved on 2010-03-10]
R HANDGRETINGER ET AL: "Complete remission after blinatumomab-induced donor T-cell activation in three pediatric patients with post-transplant relapsed acute lymphoblastic leukemia",

LEUKEMIA, vol. 25, no. 1, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 181-184, XP055034382, ISSN: 0887-6924, DOI: 10.1038/leu.2010.239

BARGOU RALF ET AL: "Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody.", SCIENCE (NEW YORK, N.Y.) 15 AUG 2008, vol. 321, no. 5891, 15 August 2008 (2008-08-15), pages 974-977, XP002572417, ISSN: 1095-9203

ANDERSON P M ET AL: "G19.4(alpha CD3) x B43(alpha CD19) monoclonal antibody heteroconjugate triggers CD19 antigen-specific lysis of t(4;11) acute lymphoblastic leukemia cells by activated CD3 antigen-positive cytotoxic T cells.", BLOOD 1 DEC 1992, vol. 80, no. 11, 1 December 1992 (1992-12-01), pages 2826-2834, XP002572418, ISSN: 0006-4971

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/>

P a t e n t k r a v

- 5 **1.** CD19xCD3 bispesifikk enkeltkjedeantistoffkonstrukt for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling, forbedring eller eliminering av pediatrik akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) hos en pediatrik ALL-pasient, hvori den pediatrike ALL-en er refraktær mot cellegift eller allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT).
- 10 **2.** Konstruktet for anvendelsen ifølge krav 1, hvori den pediatrike akutte lymfoblastiske leukemien (ALL) er refraktær mot cellegift og allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT).
- 15 **3.** Konstruktet for anvendelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori den akutte lymfoblastiske leukemien (ALL) er relapsert ALL eller relapsert ALL refraktær mot cellegift og/eller hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT).
- 20 **4.** Konstruktet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, der fremgangsmåten er for behandling, lindring eller eliminering av minimal restsykdom (MRD) hos en pediatrik ALL-pasient.
- 5.** Konstruktet for anvendelsen ifølge krav 4, der den pediatrike ALL-pasienten er MRD-positiv i fullstendig hematologisk remisjon.
- 25 **6.** Konstruktet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, der de tilsvarende variable tungkjederegionene (VH) og de tilsvarende variable lett-kjederegionene (VL) i det CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedeantistoffkonstruktet anordnes, fra N-enden til C-enden, i rekkefølgen, VL(CD19)-VH(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3).
- 30 **7.** Konstruktet for anvendelsen ifølge krav 6, der det CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedeantistoffkonstruktet omfatter en aminosyresekvens som fremsatt i SEQ ID NO. 1, eller en aminosyresekvens som er minst 90 %, fortrinnsvis 95 % identisk med SEQ ID NO. 1.
- 35 **8.** Konstruktet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, der den farmasøytiske sammensetningen omfattende et CD19xCD3-bispesifikt enkeltkjedet

antistoffkonstrukt skal administreres ved kontinuerlig infusjon i minst fire uker etterfulgt av et 2-ukers behandlingsfritt intervall.

- 5 **9.** Konstruktet for anvendelsen ifølge krav 8, der administreringen skal gjentas minst to, tre, fire, fem, seks, sju, åtte, ni eller ti ganger, etter bestemmelse av en MRD-negativ status.
- 10 **10.** Konstruktet for anvendelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, der det CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedede antistoffkonstruktet skal administreres i en daglig dose på 10 til 100 µg per kvadratmeter pasientkroppsoverflateareal.
- 15 **11.** Konstruktet for anvendelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, der det CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedede antistoffkonstruktet skal administreres i en daglig dose på 15 til 30 µg per kvadratmeter pasientkroppsoverflateareal.
- 20 **12.** Konstruktet for anvendelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, der det CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedede antistoffkonstruktet skal administreres i en daglig dose på 15 µg, 30 µg, 60 µg eller 90 µg per kvadratmeter pasientkroppsoverflateareal.
- 25 **13.** Konstruktet for anvendelsen av kravene 1 til 9, hvori CD19xCD3 bispesifikk enkeltkjedeantistoffkonstruksjon skal administreres i en dose på 5 µg per kvadratmeter pasientlegemeområde de(n) første dagen(e), etterfulgt av administrering av 15 µg per kvadratmeter pasientkroppsoverflateområde for påfølgende dag(er), etterfulgt av administrering av 30 µg eller 45 µg per kvadratmeter pasientkroppsoverflateområde som daglig dose i den gjenværende administreringsperioden på totalt fire uker.
- 30 **14.** Konstruktet for anvendelsen ifølge krav 13, der de to innledende dosene administreres i 1, 2, 3, 4, 5, 6, eller 7 dager eller enda lenger.