



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3331910 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.05.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.12.11
(86)	European Application Nr.	16750150.1
(86)	European Filing Date	2016.08.03
(87)	The European Application's Publication Date	2018.06.13
(30)	Priority	2015.08.03, EP, 15179549
(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	EngMab Sàrl, route de Perreux 1, 2017 Boudry, Sveits
(72)	Inventor	VU, Minh, Diem, Felsenrainstrasse 28, 8832 Wollerau, Sveits STREIN, Klaus, Panoramastrasse 14, 69469 Weinheim, Tyskland AST, Oliver, Jakob Spaltensteinstrasse 12, 8303 Bassersdorf, Sveits BACAC, Marina, Wagistrasse 10, 8952 Schlieren, Sveits DELON, Camille, Kirchweg 77, 8102 Oberengstingen, Sveits DUERNER, Lydia Jasmin, Stallikonerstrasse 105, 8903 Birmensdorf, Sveits FREIMOSER-GRUNDSCHOBBER, Anne, Neunbrunnenstrasse 76, 8050 Zuerich, Sveits KLEIN, Christian, Chapfstrasse 26B, 8906 Bonstetten, Sveits MOESSNER, Ekkehard, Felsenburgweg 5, 8280 Kreuzlingen, Sveits MOSER, Samuel, Eichmatt 31, 6343 Rotkreuz, Sveits UMANA, Pablo, Felsenrainstrasse 28, 8832 Wollerau, Sveits WEINZIERL, Tina, Rugghölzli 11, 5453 Remetschwil, Sveits
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST HUMAN B CELL MATURATION ANTIGEN (BCMA)
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/140248, WO-A1-2014/122144 CHRISTIAN KLEIN ET AL: "Progress in overcoming the chain association issue in bispecific heterodimeric IgG antibodies", MABS, vol. 4, no. 6, 1 November 2012 (2012-11-01), pages 653-663, XP055106060, ISSN: 1942-0862, DOI: 10.4161/mabs.21379

CARPENTER R O ET AL: "B-cell Maturation Antigen Is a Promising Target for Adoptive T-cell Therapy of Multiple Myeloma", CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 19, no. 8, 15 April 2013 (2013-04-15) , pages 2048-2060, XP002727959, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2422 [retrieved on 2013-01-23]

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/>

EP3331910

Patentkrav

- 5 1. Monoklonalt antistoff som spesifikt binder til humant B-cellemodningsantigen (BCMA), hvori antistoffet omfatter en CDR3H-region med SEQ ID NO:17 og en CDR3L-region med SEQ ID NO:20 og en CDR1H-, CDR2H-, CDR1L- og CDR2L-regionkombinasjon valgt fra gruppen:
- 10 a) CDR1H-region med SEQ ID NO:21 og CDR2H-region med SEQ ID NO:22, CDR1L-region med SEQ ID NO:25 og CDR2L-region med SEQ ID NO:26, og
b) CDR1H-region med SEQ ID NO:21 og CDR2H-region med SEQ ID NO:22, CDR1L-region med SEQ ID NO:27 og CDR2L-region med SEQ ID NO:28.
- 15 2. Antistoffet ifølge krav 1, hvori antistoffet omfatter som VH-region en VH-region med SEQ ID NO:10 og som VL-region en VL-region valgt fra gruppen som består av VL-regioner med SEQ ID NO: 13 og 14.
3. Bispesifikt antistoff som spesifikt binder til BCMA og humant CD3 ϵ (videre også
20 kalt «CD3»), hvori det bispesifikke antistoffet omfatter en CDR3H-region med SEQ ID NO:17 og en CDR3L-region med SEQ ID NO:20 og en CDR1H-, CDR2H-, CDR1L- og CDR2L-regionkombinasjon valgt fra gruppen:
- a) CDR1H-region med SEQ ID NO:21 og CDR2H-region med SEQ ID NO:22, CDR1L-
25 region med SEQ ID NO:25 og CDR2L-region med SEQ ID NO:26, og
b) CDR1H-region med SEQ ID NO:21 og CDR2H-region med SEQ ID NO:22, CDR1L-region med SEQ ID NO:27 og CDR2L-region med SEQ ID NO:28.
4. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 3, hvori det bispesifikke antistoffet omfatter
30 som BCMA VH en VH-region med SEQ ID NO:10 og som VL-region en VL-region med SEQ ID NO:13, eller som BCMA VH en VH-region med SEQ ID NO:10 og som VL-region en VL-region med SEQ ID NO:14.
5. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 3 eller 4, hvori det bispesifikke antistoffet
35 omfatter en lett kjede og en tungkjede av et antistoff som spesifikt binder til CD3, hvori

EP3331910

de variable domenene VL og VH eller de konstante domenene CL og CH1 erstattes med hverandre, eventuelt hvori det variable domenet VH av anti-CD3-antistoffdelen (videre kalt «CD3 VH») omfatter tungkjede-CDR-ene med SEQ ID NO: 1, 2 og 3 som henholdsvis tungkjede-CDR1, -CDR2 og -CDR3 og det variable domenet VL til anti-CD3-antistoffdelen (videre kalt «CD3 VL») omfatter lettkjede-CDR-ene ifølge SEQ ID NO: 4, 5 og 6 som henholdsvis lettkjede-CDR1, -CDR2 og -CDR3.

6. Bispesifikt antistoff som spesifikt binder seg til BCMA og CD3, hvori det bispesifikke antistoffet omfatter:

- a) første lettkjede og en første tungkjede av et første antistoff ifølge krav 1 eller 2; og
- b) andre lettkjede og en andre tungkjede av et andre antistoff som spesifikt binder seg til CD3, og hvori de variable domenene VL og VH i den andre lettkjeden og den andre tungkjeden til det andre antistoffet erstattes med hverandre; og
- c) hvori i det konstante domenet CL til den første lettkjeden under a) substitueres aminosyren i posisjon 124 uavhengig med lysin (K), arginin (R) eller histidin (H) (nummerering i henhold til Kabat), og hvori i det konstante domenet CH1 i den første tungkjeden under a) substitueres aminosyren i posisjon 147 og aminosyren i posisjon 213 uavhengig med glutaminsyre (E) eller asparaginsyre (D),

eventuelt hvori det bispesifikke antistoffet i tillegg omfatter et Fab-fragment av det første antistoffet (videre også kalt «BCMA-Fab») og i det konstante domenet CL substitueres BCMA-Fab aminosyren i posisjon 124 uavhengig med lysin (K), arginin (R) eller histidin (H) (nummerering i henhold til Kabat), og hvori i det konstante domenet CH1 av BCMA-Fab substitueres aminosyren i posisjoner 147 og aminosyren i posisjon 213 substitueres uavhengig med glutaminsyre (E) eller asparaginsyre (D) (nummerering i henhold til EU-indeksen for Kabat).

7. Bispesifikt antistoff som spesifikt binder seg til BCMA og CD3, hvori det bispesifikke antistoffet omfatter:

- a) første lettkjede og en første tungkjede med et første antistoff ifølge krav 1 eller 2; og
- b) andre lettkjede og en andre tungkjede med et andre antistoff som spesifikt binder seg til CD3, og hvori de variable domenene VL og VH i den andre lettkjeden og den andre tungkjeden til det andre antistoffet erstattes med hverandre; og hvori

EP3331910

c) i det konstante domenet CL i den andre lettkjeden under b) substitueres aminosyren i posisjon 124 uavhengig med lysin (K), arginin (R) eller histidin (H) (nummerering i henhold til Kabat), og hvori i det konstante domenet CH1 i den andre tungkjeden under b) substitueres aminosyren i posisjoner 147 og aminosyren i posisjon 213 uavhengig med glutaminsyre (E), eller asparaginsyre (D) (nummerering i henhold til EU-indeksen for Kabat).

8. Det bispesifikke antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 7, hvori det bispesifikke antistoffet omfatter:

a) ikke mer enn ett Fab-fragment til en anti-CD3-antistoffdel, ikke mer enn to Fab-fragmenter til en anti-BCMA-antistoffdel og ikke mer enn en Fc-del;

b) Fc-del bundet med sin N-ende til C-enden til CD3-antistoff-Fab-fragmentet og til C-enden til ett av Fab-fragmentene til BCMA-antistoffet; og/eller

c) andre Fab-fragment til anti-BCMA-antistoffdelen bundet med sin C-ende til N-enden av CD3-antistoffdelen av det bispesifikke antistoffet, eventuelt hvori VL-domenet til anti-CD3-antistoff-Fab-fragmentet kobles til CH1-domenet til det andre anti-BCMA-antistoff-Fab-fragmentet.

9. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 3, hvori det bispesifikke antistoffet omfatter et tung- og lettkjedesett valgt fra gruppen som består av polypeptider

i) SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:53 og SEQ ID NO:54 (2x) og

ii) SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56 og SEQ ID NO:57 (2x).

10. Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, omfattende trinnene:

a) transformere en vertscelle med

b) vektorer omfattende nukleinsyremolekyler som koder for lettkjeden og tungkjeden til et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9;

c) dyrke vertscellen under forhold som tillater syntese av antistoffmolekylet; og

d) utvinne antistoffmolekylet fra kulturen.

EP3331910

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.
12. Farmasøytisk sammensetning omfattende et antistoff ifølge et hvilket som helst
5 av kravene 1 til 9 for anvendelse som et medikament, eventuelt hvori den farmasøytiske sammensetningen er for anvendelse som et medikament i behandlingen av en plasmacelleforstyrrelse.
13. Farmasøytisk sammensetning omfattende et antistoff ifølge et hvilket som helst av
10 kravene 1 til 9 for anvendelse som et medikament i behandlingen av multippelt myelom, systemisk lupus erythematosus, plasmacelleleukemi eller AL-amyloidose.
14. Kimær antigenreseptor (CAR), hvori CAR-en omfatter en antigengjenkjenningsdel
15 rettet mot BCMA og en T-celleaktiveringsdel, hvori antigengjenkjenningsdelen er et monoklonalt antistoff eller antistoff-fragment ifølge krav 1 eller 2.
15. Vertselle omfattende vektorer omfattende nukleinsyremolekyler som koder for et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9.