



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3489256 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01) C07K 16/30 (2006.01)

C07K 14/705 (2006.01) C07K 16/40 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.05.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.03.17
(86)	European Application Nr.	18207248.8
(86)	European Filing Date	2015.11.13
(87)	The European Application's Publication Date	2019.05.29
(30)	Priority	2014.11.14, EP, 14193260 2015.09.03, EP, 15183736 2015.10.02, EP, 15188142
(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
(62)	Divided application	EP3224275, 2015.11.13
(73)	Proprietor	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits
(72)	Inventor	AMANN, Maria, Neugutstrasse 55, 8600 Duebendorf, Sveits BRUENKER, Peter, Burgwiesenstrasse 3c, 8335 Hittnau, Sveits CLAUS, Christina, Limatauweg 3, 5408 Ennetbaden, Sveits FERRARA KOLLER, Claudia, Haenibueel 13, 6300 Zug, Sveits GRAU-RICHARDS, Sandra, Breitestrasse 16, 8903 Birmensdorf ZH, Sveits KLEIN, Christian, Chapfstrasse 26B, 8906 Bonstetten, Sveits LEVITSKI, Viktor, Wulikerstrasse 10, 8903 Birmensdorf, Sveits MOESSNER, Ekkehard, Felsenburgweg 5, 8280 Kreuzlingen, Sveits REGULA, Joerg Thomas, Innerkoflerstr. 17 B, 81377 Muenchen, Tyskland UMAÑA, Pablo, Felsenrainstrasse 28, 8832 Wollerau, Sveits
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **ANTIGEN BINDING MOLECULES COMPRISING A TNF FAMILY LIGAND TRIMER**

(56) References

Cited:

AU-B2- 2011 265 482, WO-A1-2010/010051

DAFNE MUELLER ET AL.: "A novel antibody-4-1BBL fusion protein for targeted costimulation in cancer immunotherapy.", JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY, vol. 31, no. 8, 1 October 2008

(2008-10-01), pages 714-722, XP009183889, United States ISSN: 1537-4513, DOI: 10.1097/CJI.0b013e31818353e9

N. ZHANG ET AL: "Targeted and Untargeted CD137L Fusion Proteins for the Immunotherapy of Experimental Solid Tumors", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 13, no. 9, 1 May 2007 (2007-05-01), pages 2758-2767, XP055186494, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2343

HORNIG NORA ET AL: "Combination of a Bispecific Antibody and Costimulatory Antibody-Ligand Fusion Proteins for Targeted Cancer Immunotherapy", JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, HAGERSTOWN, MD, US, vol. 35, no. 5, 1 June 2012 (2012-06-01), pages 418-429, XP009163394, ISSN: 1524-9557, DOI: 10.1097/CJI.0B013E3182594387

EDWIN BREMER: "Targeting of the Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily for Cancer Immunotherapy", ISRN ONCOLOGY, vol. 176, no. 2, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 974-25, XP055184622, ISSN: 2090-5661, DOI: 10.1186/1479-5876-9-204

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. Ligandtrimer-holdig antigenbindende molekyl fra TNF-familien, som omfatter

(a) minst ett Fab-molekyl i stand til spesifikk binding til CD19,

(b) et første og et andre polypeptid som er bundet til hverandre av en disulfidbinding, hvor det antigenbindende molekylet er karakterisert ved at

(i) det første polypeptidet inneholder et CH1- eller CL-domene og det andre polypeptidet inneholder henholdsvis et CL- eller CH1-domene, hvor det andre polypeptidet er bundet til det første polypeptidet med en disulfidbinding mellom CH1- og CL-domenet, og hvor det første polypeptidet omfatter to ektodomener av 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 374 og SEQ ID NO: 375 som er koblet til hverandre og til CH1- eller CL-domenet ved hjelp av et peptidbindeledd, og hvor det andre polypeptidet omfatter ett ektodomene av 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 374 og SEQ ID NO: 375 koblet via et peptidbindeledd til CL- eller CH1-domenet til nevnte polypeptid, eller

(ii) det første polypeptidet inneholder henholdsvis et CH3-domene og det andre polypeptidet et CH3-domene, og hvor det første polypeptidet omfatter to ektodomener av 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 374 og SEQ ID NO: 375 som er koblet til hverandre og til C-enden av CH3-domenet med et peptidbindeledd, og hvor det andre polypeptidet bare omfatter ett ektodomene av nevnte 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 374 og SEQ ID NO: 375 koblet via et peptidbindeledd til C-enden av CH3-domenet til nevnte polypeptid, eller

(iii) det første polypeptidet inneholder et VH-CL- eller et VL-CH1-domene og det andre polypeptidet inneholder henholdsvis et VL-CH1-domene eller et VH-

CL-domene, hvor det andre polypeptidet er bundet til det første polypeptidet med en disulfidbinding mellom CH1- og CL-domenet, og hvor det første polypeptidet omfatter to ektodomener av 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 374 og SEQ ID NO: 375 som er koblet til hverandre og til VH eller VL med et peptidbindeledd og hvor det andre polypeptidet omfatter ett ektodomene av nevnte 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 374 og SEQ ID NO: 375 koblet via et peptidbindeledd til VL eller VH av nevnte polypeptid, og

(c) et Fc-domene som består av en første og en andre delenhet som kan forbindes stabilt med hverandre.

2. Det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge kravene 1 eller 2, hvor ektodomenet av 4-1BBL omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 1 eller SEQ ID NO: 96.

3. Det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge kravene 1 eller 2, hvor ektodomenet av 4-1BBL omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 96.

4. Det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, som omfatter

(a) minst ett Fab-molekyl i stand til spesifikk binding til CD19, og

(b) et første og et andre polypeptid som er bundet til hverandre med en disulfidbinding, hvor det antigenbindende molekylet er karakterisert ved at det første polypeptidet omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98 og SEQ ID NO: 99, og ved at det andre polypeptidet omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 3 og SEQ ID NO: 4.

5. Det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som omfatter

(a) minst ett Fab-molekyl i stand til spesifikk binding til CD 19, og

(b) et første polypeptid som inneholder et CH1- eller CL-domene og et andre polypeptid som inneholder henholdsvis et CL- eller CH1-domene, hvor det

andre polypeptidet er bundet til det første polypeptidet med en disulfidbinding mellom CH1- og CL-domenet, og hvor det antigenbindende molekylet er karakterisert ved at det første polypeptidet omfatter to ektodomener av 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 374 og SEQ ID NO: 375 som er koblet til hverandre og til CH1- eller CL-domenet av et peptidbindeledd og ved at det andre polypeptidet bare omfatter ett ektodomene av nevnte 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 374 og SEQ ID NO: 375 koblet via et peptidbindeledd til CL- eller CH1-domenet til nevnte polypeptid.

6. Det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor Fc-domenet er et IgG-domene, særlig et IgG1 Fc-domene eller et IgG4 Fc-domene.

7. Det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor Fc-domenet er et IgG1 Fc-domene som omfatter aminosyresubstitusjonene i posisjonene 234 og 235 (EU-nummerering) og/eller 329 (EU-nummerering).

8. Det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor det antigenbindende molekylet omfatter

en første tungkjede og en første lettkjede, som begge omfatter et Fab-molekyl i stand til spesifikk binding til CD19,

et første peptid som omfatter to ektodomener av 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 374 og SEQ ID NO: 375, koblet til hverandre ved hjelp av et første peptidbindeledd fusjonert ved C-enden med et andre peptidbindeledd til en andre tung- eller lettkjede,

og et andre peptid som omfatter ett ektodomene av 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 374 og SEQ ID NO: 375, fusjonert ved C-enden av et tredje

peptidbindeledd til henholdsvis en andre lett- eller tungkjede.

9. Det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor det antigenbindende molekylet omfatter

(a) en første tungkjede og en første lettkjede, som begge omfatter et Fab-molekyl i stand til spesifikk binding til CD19,

(b) en andre tungkjede som omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98 og SEQ ID NO: 99, og en andre lettkjede som omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 3 og SEQ ID NO: 4.

10. Det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor Fab-molekylet i stand til spesifikk binding til CD19, omfatter et VH-domene som omfatter (i) CDR-H1 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 195 eller SEQ ID NO: 252, (ii) CDR-H2 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 196 eller SEQ ID NO: 253, og (iii) CDR-H3 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 197 eller SEQ ID NO: 254, og et VL-domene som omfatter (iv) CDR-L1 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 198 eller SEQ ID NO: 249, (v) CDR-L2 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 199 eller SEQ ID NO: 250, og (vi) CDR-L3 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 200 eller SEQ ID NO: 251.

11. Det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor Fab-molekylet i stand til spesifikk binding til CD19, omfatter en variabel tungkjede som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 201, og en variabel lettkjede som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 202, eller hvor Fab-molekylet i stand til spesifikk binding til CD19, omfatter en variabel tungkjede som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 357 og en variabel lettkjede som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 358.

12. Det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor det antigenbindende molekylet omfatter

(i) en første tungkjede som omfatter VH-domenet som omfatter

aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 201, og en første lettkjede som omfatter VL-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 202, eller en første tungkjede som omfatter VH-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 357, og en første lettkjede som omfatter VL-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 358,

(ii) en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 111 og SEQ ID NO: 113, og

(iii) en andre lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112 og SEQ ID NO: 114.

13. Det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor det antigenbindende molekylet omfatter

(i) en første tungkjede som omfatter VH-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 201, og en første lettkjede som omfatter VL-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 202, eller en første tungkjede som omfatter VH-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 357, og en første lettkjede som omfatter VL-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 358,

(ii) en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119 og SEQ ID NO: 173, og

(iii) en andre lettkjede som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120 og SEQ ID NO: 174.

14. Det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller 13, som omfatter en første tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 205, en første lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 206, en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 119, og en andre lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 120.

15. Det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller 13, som omfatter en første tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 306, en første lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 279, en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 119, og en andre lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 120.

16. Det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor det antigenbindende molekylet omfatter

(i) en første tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 209, en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 210, og to lettkjeder som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 206, eller

(ii) en første tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 213, en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 214, og to lettkjeder som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 206, eller

(iii) en første tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 309, en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 310, og to lettkjeder som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 279, eller

(iv) en første tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 313, en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 314, og to lettkjeder som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 279.

17. Isolert polynukleotid som koder for det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16.

18. Vektor, særlig en ekspresjonsvektor, som omfatter det isolerte polynukleotidet ifølge krav 16.

19. Vertscelle som omfatter det isolerte polynukleotidet ifølge krav 17 eller vektoren ifølge krav 18.

20. Fremgangsmåte for å fremstille det ligandtrimer-holdige antigenbindende

molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, som omfatter trinnene

- (i) å dyrke vertscellen ifølge krav 19 under forhold egnet for ekspresjon av det antigenbindende molekylet, og
- (ii) å utvinne det antigenbindende molekylet.

21. Farmasøytisk sammensetning som omfatter det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, og minst ett farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.

22. Det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 21, for anvendelse som et medikament.

23. Det ligandtrimer-holdige antigenbindende molekylet fra TNF-familien ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 21, for anvendelse i behandlingen av kreft.