



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3699198 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.06.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2025.03.26
(86)	European Application Nr.	20167215.1
(86)	European Filing Date	2015.11.17
(87)	The European Application's Publication Date	2020.08.26
(30)	Priority	2014.11.17, US, 201462080716 P 2015.05.13, US, 201562160788 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
(62)	Divided application	EP3221359, 2015.11.17
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	SMITH, Eric, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill, River Road, Tarrytown, NY 10591, USA DAVIS, Samuel, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill, River Road, Tarrytown, NY 10591, USA VARGHESE, Bindu, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill, River Road, Tarrytown, NY 10591, USA KIRSHNER, Jessica R., c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill, River Road, Tarrytown, NY 10591, USA THURSTON, Gavin, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill, River Road, Tarrytown, NY 10591, USA LOWY, Israel, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill, River Road, Tarrytown, NY 10591, USA BROWNSTEIN, Carrie, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill, River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS FOR TUMOR TREATMENT USING CD3XCD20 BISPECIFIC ANTIBODY
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/047231 WO-A1-2015/143079 WO-A1-2014/121087

- L G LUM ET AL: "Multiple infusions of CD20-targeted T cells and low-dose IL-2 after SCT for high-risk non-Hodgkin's lymphoma: A pilot study", BONE MARROW TRANSPLANTATION, vol. 49, no. 1, 23 September 2013 (2013-09-23), GB, pages 73 - 79, XP055241883, ISSN: 0268-3369, DOI: 10.1038/bmt.2013.133
- RAYMUND BUHMANN ET AL: "Immunotherapy with FBTA05 (Bi20), a trifunctional bispecific anti-CD3 x anti-CD20 antibody and donor lymphocyte infusion (DLI) in relapsed or refractory B-cell lymphoma after allogeneic stem cell transplantation: study protocol of an investigator-driven, open-label, non-randomized, uncontrolled, dos", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 11, no. 1, 2 July 2013 (2013-07-02), pages 160, XP021155527, ISSN: 1479-5876, DOI: 10.1186/1479-5876-11-160
- LUM LAWRENCE G ET AL: "CD20-Targeted T Cells after Stem Cell Transplantation for High Risk and Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma", BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION, KLUGE CARDEN JENNINGS PUBLISHING, CHARLOTTESVILLE, VA, US, vol. 19, no. 6, 22 March 2013 (2013-03-22), pages 925 - 933, XP028543753, ISSN: 1083-8791, DOI: 10.1016/J.BBMT.2013.03.010
- MICHAEL STANGLMAIER ET AL: "Bi20 (fBTA05), a novel trifunctional bispecific antibody (anti-CD20 x anti-CD3), mediates efficient killing of B-cell lymphoma cells even with very low CD20 expression levels", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 123, no. 5, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 1181 - 1189, XP055089407, ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.23626
- L. L. SUN ET AL: "Anti-CD20/CD3 T cell-dependent bispecific antibody for the treatment of B cell malignancies", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 7, no. 287, 13 May 2015 (2015-05-13), Washington, DC, pages 287ra70 - 287ra70, XP055241859, ISSN: 1946-6234, DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa4802
- R BUHMANN ET AL: "Immunotherapy of recurrent B-cell malignancies after allo-SCT with Bi20 (FBTA05), a trifunctional anti-CD3 x anti-CD20 antibody and donor lymphocyte infusion", BONE MARROW TRANSPLANTATION, vol. 43, no. 5, 1 March 2009 (2009-03-01), pages 383 - 397, XP055022699, ISSN: 0268-3369, DOI: 10.1038/bmt.2008.323
- PAVEL STROP ET AL: "Generating Bispecific Human IgG1 and IgG2 Antibodies from Any Antibody Pair", JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, ACADEMIC PRESS, UNITED KINGDOM, vol. 420, no. 3, 17 April 2012 (2012-04-17), pages 204 - 219, XP028521423, ISSN: 0022-2836, [retrieved on 20120425], DOI: 10.1016/J.JMB.2012.04.020

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 antistoff for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller lindring av B-cellekreft hos et individ, omfattende å administrere en doseopptrappingsprotokoll som reduserer virkningen av en cytokinkaskade, hvor
- 5 doseopptrappingsprotokollen omfatter å administrere en første dose av antistoffet i et første tidsrom og etterfølgende administrere en andre dose av nevnte antistoff i et andre tidsrom, hvor nevnte andre dose overstiger nevnte første dose,
- hvor det bispesifikke antistoff omfatter et første antigenbindende domene som binder humant CD3, et andre antigenbindende domene som binder humant CD20,
- 10 og en kimær konstant region av den tunge kjede som er bundet til hvert av det første og det andre antigenbindende domene, hvor
- (a) det første antigenbindende domene (A1) som spesifikt binder humant CD3, omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner av den tunge kjede (A1-HCDR1, A1-HCDR2, A1-HCDR3) og tre komplementaritetsbestemmende regioner
- 15 av den lette kjede (A1-LCDR1, A1-LCDR2, A1-LCDR3), og hvor det andre antigenbindende domene (A2) som spesifikt binder humant CD20, omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner av den tunge kjede (A2-HCDR1, A2-HCDR2 og A2-HCDR3) og tre komplementaritetsbestemmende regioner av den lette kjede (A2-LCDR1, A2-LCDR2 og A2-LCDR3); hvor
- 20 (i) A1-HCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 12;
- (ii) A1-HCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 14;
- (iii) A1-HCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 16;
- (iv) A1-LCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 20;
- (v) A1-LCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 22;
- 25 (vi) A1-LCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 24;
- (vii) A2-HCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 4;
- (viii) A2-HCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 6;
- (ix) A2-HCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 8;

(x) A2-LCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 20;

(xi) A2-LCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 22; og

(xii) A2-LCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 24; og

(b) den kimære konstante region av den tunge kjede omfatter aminosyresekvensen
5 av SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30 eller SEQ ID NO: 32; og

hvor det bispesifikke antistoff utviser en høyere bindingsaffinitet for human FcγRIIA i forhold til human FcγRIIB, og utviser liten eller ingen påviselig bindingsaffinitet til human FcγRI og human FcγRIII, som målt i et overflateplasmonresonansassay.

10 2. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvor behandlingen eller lindringen av B-celle-kreft omfatter:

(i) å undertrykke tumorvekst hos individet, hvor å undertrykke tumorvekst omfatter:

(a) å hemme vekst av tumorer,

(b) å redusere størrelsen på tumorer, eller

15 (c) å redusere antallet av tumorer;

(ii) å mediere B-celle-lyse i individet, hvor B-cellene er pre-B-lymfocytter, modne B-lymfocytter eller B-celle-non-Hodgkins-lymfomceller; eller

(iii) å behandle kreft som er positiv for CD20-ekspresjon i individet, hvor individet velges ut på basis av at det har en restkreft.

20

3. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-2, hvor:

(i) kreften er lymfom eller leukemi; og/eller

(ii) kreften velges fra gruppen bestående av: follikulært lymfom, kronisk lymfocytisk B-celle-leukemi, lymfoblastisk B-celle-lymfom, Hodgkins lymfom, non-Hodgkins
25 lymfom, diffust storcellet B-celle-lymfom, marginalsonelymfom, mantelcellelymfom, hårcelleleukemi og Burkitts lymfom.

3699198

3

4. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor den første dose er på opptil 1000 mikrogram.

5 5. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor:

(i) individet lider av en tumor som er resistent overfor, eller ufullstendig responsiv overfor (a) monospesifikk anti-CD20-behandling alene, eller (b) rituximab-monobehandling; og/eller

10 (ii) hvor individet har mottatt en monospesifikk anti-CD20-antistoff-behandling i det minste 1 dag til 1 år forut for administrasjonen av det bispesifikke antistoff.

15 6. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor det første antigenbindende domene omfatter en aminosyresekvens av den variable region av den tunge kjede (HCVR), omfattende SEQ ID NO: 10.

7. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor det andre antigenbindende domene omfatter en aminosyresekvens av den variable region av den tunge kjede (HCVR), omfattende SEQ ID NO: 2.

20 8. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor det første antigenbindende domene som spesifikt binder humant CD3, omfatter en aminosyresekvens av en variabel region av den tunge kjede (HCVR), omfattende SEQ ID NO: 10, og en aminosyresekvens av den variable region av den lette kjede (LCVR), omfattende SEQ ID NO:18.

25

9. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor det andre antigenbindende domene som spesifikt binder humant CD20, omfatter en aminosyresekvens av den variable region av den tunge kjede (HCVR),

omfattende SEQ ID NO: 2, og en aminosyresekvens av den variable region av den lette kjede (LCVR), omfattende SEQ ID NO:18.

10. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9,
5 hvor

(a) det første antigenbindende domene som spesifikt binder humant CD3, omfatter en aminosyresekvens av den variable region av den tunge kjede (HCVR), omfattende SEQ ID NO: 10, og en aminosyresekvens av den variable region av den lette kjede (LCVR), omfattende SEQ ID NO:18; og

10 (b) det andre antigenbindende domene som spesifikt binder humant CD20, omfatter en aminosyresekvens av den variable region av den tunge kjede (HCVR), omfattende SEQ ID NO: 2, og en aminosyresekvens av den variable region av den lette kjede (LCVR), omfattende SEQ ID NO:18.

15 11. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor:

(a) den kimære konstante region av den tunge kjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 26; eller

(b) den kimære konstante region av den tunge kjede omfatter aminosyresekvensen
20 av SEQ ID NO: 28.

12. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge krav 11, hvor en første konstant region av den tunge kjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 26, og en andre konstant region av den tunge kjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO:
25 28.

13. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor:

3699198

5

(a) den kimære konstante region av den tunge kjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 30; eller

(b) den kimære konstante region av den tunge kjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 32.

5

14. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge krav 13, hvor en første konstant region av den tunge kjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 30, og en andre konstant region av den tunge kjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 32.