



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3778641 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)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.01.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.11.08
(86)	European Application Nr.	20186993.0
(86)	European Filing Date	2013.09.19
(87)	The European Application's Publication Date	2021.02.17
(30)	Priority	2012.09.21, US, 201261704029 P 2013.01.17, US, 201361753461 P 2013.02.11, US, 201361763110 P 2013.05.24, US, 201361827098 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	EP2897981, 2013.09.19
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	SMITH, Eric, 310 Lexington Avenue Apt. 4E, New York, NY 10016, USA PAPADOPOULOS, Nicholas J, 59 Heritage Lane, Lagrangeville, NY 12540, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	BISPECIFIC ANTIGEN-BINDING MOLECULES THAT BIND CD3 AND CD20, AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	EP-A2- 2 500 353, WO-A1-2004/106383, US-A1- 2010 331 527, US-A1- 2007 081 993, WO-A2-2008/119567, WO-A2-2007/042261, WO-A2-2007/024715, WO-A2-2004/106380, WO-A1-2011/090762, WO-A1-2009/018411, WO-A1-2005/040220, WO-A1-2007/093630, XIONG D ET AL: "Efficient inhibition of human B-cell lymphoma xenografts with an anti-CD20 X anti-CD3 bispecific diabody", CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 177, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 29-39, XP002980486, ISSN: 0304-3835, DOI: 10.1016/S0304-3835(01)00758-3 ALJA STEL ET AL: "The role of B cell-mediated T cell costimulation in the efficacy of the T cell retargeting bispecific antibody BIS20x3.", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 173, no. 10, 1 November 2004 (2004-11-01), pages 6009-6016, XP055089413, ISSN: 0022-1767 GALL J M ET AL: "T cells armed with anti-CD3 x anti-CD20 bispecific antibody enhance killing of CD20<+> malignant B cells and bypass complement-mediated rituximab resistance in vitro", EXPERIMENTAL HEMATOLOGY, ELSEVIER INC, US, vol. 33, no. 4, 1 April 2005 (2005-04-01), pages 452-459, XP027605406, ISSN: 0301-472X [retrieved on 2005-04-01] 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

ARCHANA THAKUR ET AL: "Activated T cells from umbilical cord blood armed with anti-CD3 x anti-CD20 bispecific antibody mediate specific cytotoxicity against CD20+ targets with minimal allogeneic reactivity: a strategy for providing antitumor effects after cord blood transplants", TRANSFUSION, vol. 52, no. 1, 11 July 2011 (2011-07-11), pages 63-75, XP055034409, ISSN: 0041-1132, DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03232.x

CARTER P J: "POTENT ANTIBODY THERAPEUTICS BY DESIGN", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, NATURE PUB. GROUP, vol. 6, 7 April 2006 (2006-04-07), pages 343-357, XP007901440, ISSN: 1474-1733, DOI: 10.1038/NRI1837

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, DOI: 10.1016/J.JMB.2012.04.020 [retrieved on 2012-04-25]

LIU F ET AL: "Improvement in soluble expression levels of a diabody by exchanging expression vectors", PROTEIN EXPRESSION AND PURIFICATION, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, vol. 62, no. 1, 1 November 2008 (2008-11-01), pages 15-20, XP025473717, ISSN: 1046-5928, DOI: 10.1016/J.PEP.2008.07.002 [retrieved on 2008-07-18]

WARK K L ET AL: "Latest technologies for the enhancement of antibody affinity", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, vol. 58, no. 5-6, 7 August 2006 (2006-08-07), pages 657-670, XP024892147, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2006.01.025 [retrieved on 2006-08-07]

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 antigenbindende molekyl, som omfatter et første antigenbindende domene som spesifikt binder humant CD3, og et andre antigenbindende domene som spesifikt binder humant CD20, hvor det første antigenbindende domene
5 omfatter en variabel region av den tunge kjede (HCVR), som omfatter komplementaritetsbestemmende regioner A1-HCDR1, A1-HCDR2 og A1-HCDR3, og en variabel region av den lette kjede (LCVR), som omfatter komplementaritetsbestemmende regioner A1-LCDR1, A1-LCDR2 og A1-LCDR3, hvor de komplementaritetsbestemmende regioner er inneholdt i et HCVR/LCVR-par
10 som omfatter aminosyresekvensene valgt blant SEQ ID NOs: 1250/1258, 1266/1274 eller 1282/1290, hvor det bispesifikke antigenbindende molekyl inducerer proliferasjon av perifere mononukleære blodceller fra mennesker og cynomolgus *in vitro*.
- 15 2. Bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge krav 1, hvor det andre antigenbindende domene som spesifikt binder humant CD20, omfatter en HCVR som omfatter komplementaritetsbestemmende regioner A2-HCDR1, A2-HCDR2 og A2-HCDR3 inneholdt i en HCVR som omfatter SEQ ID NO: 1242, og en LCVR som omfatter komplementaritetsbestemmende regioner A2-LCDR1, A2-LCDR2 og A2-
20 LCDR3 inneholdt i en LCVR som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1258, 1274 eller 1290.
3. Bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge krav 2, hvor:
A1-HCDR1, A1-HCDR2 og A1-HCDR3 omfatter aminosyresekvensene av
25 henholdsvis SEQ ID NOs: 1268, 1270 og 1272;
A1-LCDR1, A1-LCDR2 og A1-LCDR3 omfatter aminosyresekvensene av henholdsvis SEQ ID NOs: 1276, 1278 og 1280;
A2-HCDR1, A2-HCDR2 og A2-HCDR3 omfatter aminosyresekvensene av henholdsvis SEQ ID NOs: 1244, 1246 og 1248; og
30 A2-LCDR1, A2-LCDR2 og A2-LCDR3 omfatter aminosyresekvensene av henholdsvis SEQ ID NOs: 1276, 1278 og 1280.

4. Bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge krav 2, hvor:

A1-HCDR1, A1-HCDR2 og A1-HCDR3 omfatter aminosyresekvensene av henholdsvis SEQ ID NOs: 1284, 1286 og 1288;

5 A1-LCDR1, A1-LCDR2 og A1-LCDR3 omfatter aminosyresekvensene av henholdsvis SEQ ID NOs: 1292, 1294 og 1296;

A2-HCDR1, A2-HCDR2 og A2-HCDR3 omfatter aminosyresekvensene av henholdsvis SEQ ID NOs: 1244, 1246 og 1248; og

A2-LCDR1, A2-LCDR2 og A2-LCDR3 omfatter aminosyresekvensene av henholdsvis SEQ ID NOs: 1292, 1294 og 1296.

10

5. Bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge krav 2, hvor det første antigenbindende domene omfatter en variabel region av den tunge kjede (HCVR), som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1250, og en variabel region av den lette kjede (LCVR), som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1258;

15 og hvor det andre antigenbindende domene omfatter en HCVR som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1242, og en LCVR som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1258.

6. Bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge krav 2, hvor det første antigenbindende domene omfatter en variabel region av den tunge kjede (HCVR), som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1266, og en variabel region av den lette kjede (LCVR), som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1274;

20 og hvor det andre antigenbindende domene omfatter en HCVR som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1242, og en LCVR som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1274.

7. Bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge krav 2, hvor det første antigenbindende domene omfatter en variabel region av den tunge kjede (HCVR), som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1282, og en variabel region av den lette kjede (LCVR), som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1290;

30 og hvor det andre antigenbindende domene omfatter en HCVR som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1242, og en LCVR som omfatter

EP 3778641

3

aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1290.

8. Bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, som er et bispesifikt antistoff.

5

9. Bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge krav 8, som omfatter en konstant region av den tunge kjede av isotype IgG1 eller IgG4.

10. Farmasøytisk sammensetning som omfatter et bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 og en farmasøytisk akseptbar bærer eller fortynner.

11. Bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller den farmasøytiske sammensetning ifølge krav 10, for anvendelse i behandling av en B-celle-kreft hos et subjekt.

12. Bispesifikt antigenbindende molekyl eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 11, hvor B-cellekreften velges fra gruppen bestående av: follikulært lymfom, kronisk lymfocytisk B-celle-leukemi, lymfoblastisk B-celle-lymfom, Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom, diffust storcellet B-celle-lymfom, marginalsonelymfom, mantelcellelymfom, hårcelleleukemi og Burkitts lymfom.

13. Bispesifikt antigenbindende molekyl eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 11 eller krav 12, hvor subjektet er plaget av en tumor som er resistent overfor, eller ufullstendig responsiv overfor, monospesifikk anti-CD20-behandling alene.

14. Bispesifikt antigenbindende molekyl eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 13, hvor subjektet har mottatt en monospesifikk anti-CD20-antistoff-behandling i det minste 1 dag til 1 år forut for administrasjon av det bispesifikke antigenbindende molekyl eller den farmasøytiske sammensetning.

EP 3778641

4

15. Bispesifikt antigenbindende molekyl eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 14, hvor den monospesifikke anti-CD20-behandling omfatter eller består av et monospesifikt anti-CD20-antistoff.

- 5 **16.** Bispesifikt antigenbindende molekyl eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 15, hvor det monospesifikke anti-CD20-antistoff er rituximab.