



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3781200 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/28 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

C07K 16/32 (2006.01)

C07K 16/44 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.08.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.05.29
(86)	European Application Nr.	19723014.7
(86)	European Filing Date	2019.04.16
(87)	The European Application's Publication Date	2021.02.24
(30)	Priority	2018.04.16, US, 201862658468 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
	Designated validation states	MA
(73)	Proprietor	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits
(72)	Inventor	KLEIN, Christian, c/o Roche Glycart AG Wagistrasse 18 Schlieren, 8952 Zuerich, Sveits UMANA, Pablo, c/o Roche Glycart AG Wagistrasse 18 Schlieren, 8952 Zuerich, Sveits HAAS, Alexander, c/o Roche Diagnostic GmbH Nonnenwald 2, 82377 Penzberg, Tyskland WEISER, Barbara, c/o Roche Diagnostic GmbH Nonnenwald 2, 82377 Penzberg, Tyskland LIPSMEIER, Florian, c/o F. Hoffmann-La Roche AG Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits GEORGES, Guy, c/o Roche Diagnostic GmbH Nonnenwald 2, 82377 Penzberg, Tyskland FENN, Sebastian, c/o Roche Diagnostic GmbH Nonnenwald 2, 82377 Penzberg, Tyskland MOELLEKEN, Joerg, c/o Roche Diagnostic GmbH Nonnenwald 2, 82377 Penzberg, Tyskland BORMANN, Felix, c/o Roche Diagnostic GmbH Nonnenwald 2, 82377 Penzberg, Tyskland MATSCHEKO, Daniela, c/o Roche Diagnostic GmbH Nonnenwald 2, 82377 Penzberg, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, C. J. Hambros plass 2, 0164 OSLO, Norge

(54) Title **ANTIBODIES FOR CHELATED RADIONUCLIDES**

(56) References
Cited: WO-A1-2017/194438, WO-A2-2016/130539,

DAMIAN J. GREEN ET AL: "Comparative Analysis of Bispecific Antibody and Streptavidin-Targeted Radioimmunotherapy for B-cell Cancers", *CANCER RESEARCH*, vol. 76, no. 22, 2 September 2016 (2016-09-02), pages 6669-6679, XP055590462, US ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0571

CHRISTIAN KLEIN ET AL: "The use of CrossMAb technology for the generation of bi- and multispecific antibodies", *MABS*, vol. 8, no. 6, 10 June 2016 (2016-06-10), pages 1010-1020, XP055375293, US ISSN: 1942-0862, DOI: 10.1080/19420862.2016.1197457

P. J. YAZAKI ET AL: "Humanization of the anti-CEA T84.66 antibody based on crystal structure data", *PROTEIN ENGINEERING DESIGN AND SELECTION*, vol. 17, no. 5, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 481-489, XP055003918, ISSN: 1741-0126, DOI: 10.1093/protein/gzh056

LARSON STEVEN M ET AL: "Radioimmunotherapy of human tumours.", *HHS Public Access Author Manuscript*, vol. 15, no. 6 June 2015 (2015-06), pages 1-35, XP002792687, DOI: 10.1038/nrc3925 Retrieved from the Internet: URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4798425/pdf/nihms767047.pdf> [retrieved on 2019-07-05]

YAZAKI PAUL J ET AL: "A series of anti-CEA/anti-DOTA bispecific antibody formats evaluated for pre-targeting: comparison of tumor uptake and blood clearance.", *PROTEIN ENGINEERING, DESIGN & SELECTION : PEDS*, vol. 26, no. 3, March 2013 (2013-03), pages 187-193, XP002792685, ISSN: 1741-0134

CHEAL SARAH ET AL: "Comparative efficacy and toxicity of Lu-177-vs Y-90-theranostic anti-HER2/anti-DOTA(metal) pretargeted radioimmunotherapy (anti-HER2 DOT-APRIT) of HER2-expressing breast cancer xenografts with curative intent.", *JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*, vol. 58, no. Suppl. 1, 54, 1 May 2017 (2017-05-01), XP002792686, & ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY-OF-NUCLEAR-MEDICINE-AND-MOLECULAR-IMAGING (SNMMI); DENVER, CO, USA; JUNE 10 -14, 2017 & Cheal et al.: "Comparative efficacy and toxicity of 177Lu- vs 90Y-theranostic anti-HER2/anti-DOTA(metal) pretargeted radioimmunotherapy (anti-HER2 DOTA-PRIT) of HER2-expressing breast cancer xenografts with curative intent.", *J Nucl Med* May 1, 2017 vol. 58 no. supplement 1 54, 1 May 2017 (2017-05-01), Retrieved from the Internet: URL:http://jnm.snmjournals.org/content/58/supplement_1/54 [retrieved on 2019-07-05]

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. Antistoff som omfatter et antigenbindende sete som er spesifikt for DOTAM-bly (Pb)-kelat, hvor nevnte antigenbindende sete omfatter minst:

- a) en tungkjede-CDR1;
- b) tungkjede-CDR2 som omfatter aminosyresekvensen `FIGSRGDTYYASWAKG` (SEQ ID NO:2) eller en variant av denne som har opptil 1, 2 eller 3 substitusjoner i SEQ ID NO:2, hvor disse substitusjonene ikke inkluderer Phe50, Asp56 og Tyr58 og eventuelt også ikke inkluderer Gly52 og/eller Arg 54;
- c) tungkjede-CDR3 som omfatter aminosyresekvensen `ERDPYGGGAYPPHL` (SEQ ID NO:3) eller en variant av denne som har opptil 1, 2 eller 3 substitusjoner i SEQ ID NO:3, hvor disse substitusjonene ikke inkluderer Glu95, Arg96, Asp97, Pro98 og eventuelt heller ikke inkluderer Ala100C, Tyr100D og/eller Pro100E og/eller eventuelt heller ikke inkluderer Tyr99;
- d) lettkjede-CDR1 som omfatter aminosyresekvensen `QSSHSVYSDNDLA` (SEQ ID NO:4) eller en variant av denne som har opptil 1, 2 eller 3 substitusjoner i SEQ ID NO:4, hvor disse substitusjonene ikke inkluderer Tyr28 og Asp32;
- e) en lettkjede-CDR2; og
- f) lettkjede-CDR3 som omfatter aminosyresekvensen `LGGYDDSDTYG` (SEQ ID NO:6) eller en variant av denne som har opptil 1, 2 eller 3 substitusjoner i SEQ ID NO:6, hvor disse substitusjonene ikke inkluderer Gly91, Tyr92, Asp93, Thr95c og Tyr96, hvor nummereringen er i henhold til Kabat.

2. Antistoffet ifølge krav 1, hvor:

- a) tungkjede-CDR1 omfatter aminosyresekvensen `GFSLSTYSMS` (SEQ ID NO:1) eller en variant av denne som har opptil 1, 2 eller 3 substitusjoner i SEQ ID NO:1, eventuelt konservative substitusjoner; og/eller
- e) lettkjede-CDR2 omfatter aminosyresekvensen `QASKLAS` (SEQ ID NO: 5) eller en variant av denne som har minst 1, 2 eller 3 substitusjoner i SEQ ID NO: 5, eventuelt konservative substitusjoner.

3. Antistoffet ifølge krav 1 eller krav 2, hvor det antigenbindende setet omfatter minst én, to, tre, fire, fem eller seks CDRer valgt fra:

- a) tungkjede-CDR1 som omfatter aminosyresekvensen `GFSLSTYSMS` (SEQ ID

NO:1);

b) tungkjede-CDR2 som omfatter aminosyresekvensen FIGSRGDTYYASWAKG (SEQ ID NO:2);

c) tungkjede-CDR3 som omfatter aminosyresekvensen ERDPYGGGAYPPHL (SEQ ID NO:3);

d) lettkjede-CDR1 som omfatter aminosyresekvensen QSSHSVYSDNDLA (SEQ ID NO:4);

e) lettkjede-CDR2 som omfatter aminosyresekvensen QASKLAS (SEQ ID NO:5); og

f) lettkjede-CDR3 som omfatter aminosyresekvensen LGGYDDSDTYG (SEQ ID NO:6).

4. Antistoffet ifølge krav 1 eller krav 2, hvor det antigenbindende setet omfatter:

b) tungkjede-CDR2 som omfatter aminosyresekvensen FIGSRGDTYYASWAKG (SEQ ID NO:2)

c) tungkjede-CDR3 som omfatter aminosyresekvensen ERDPYGGGAYPPHL (SEQ ID NO:3);

d) lettkjede-CDR1 som omfatter aminosyresekvensen QSSHSVYSDNDLA (SEQ ID NO:4); og

f) lettkjede-CDR3 som omfatter aminosyresekvensen LGGYDDSDTYG (SEQ ID NO:6).

5. Antistoffet ifølge krav 1, hvor det antigenbindende setet omfatter:

a) tungkjede-CDR1 som omfatter aminosyresekvensen GFSLSTYSMS (SEQ ID NO:1);

b) tungkjede-CDR2 som omfatter aminosyresekvensen FIGSRGDTYYASWAKG (SEQ ID NO:2);

c) tungkjede-CDR3 som omfatter aminosyresekvensen ERDPYGGGAYPPHL (SEQ ID NO:3);

d) lettkjede-CDR1 som omfatter aminosyresekvensen QSSHSVYSDNDLA (SEQ ID NO:4);

e) lettkjede-CDR2 som omfatter aminosyresekvensen QASKLAS (SEQ ID NO:5); og

f) lettkjede-CDR3 som omfatter aminosyresekvensen LGGYDDSDTYG (SEQ

ID NO:6).

6. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, som er humant, kimært eller humanisert.
7. Antistoff ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor
 - i) det antigenbindende setet omfatter et variabelt domene i en tungkjede, som omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 7 og SEQ ID NO: 9, eller en variant av denne som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 eller 99 % identisk med SEQ ID NO: 7 eller SEQ ID NO: 9; og/eller
 - ii) det antigenbindende setet omfatter et variabelt domene i en lettkjede, som omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 8 og SEQ ID NO: 10, eller en variant av denne som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 eller 99 % identisk med SEQ ID NO: 8 eller 10.
8. Antistoff ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor
 - i) det antigenbindende setet omfatter et variabelt domene i en tungkjede, som omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO. 7 og et variabelt domene i en lettkjede, som omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO. 8; eller
 - ii) det antigenbindende setet omfatter et variabelt domene i en tungkjede, som omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO. 9 og et variabelt domene i en lettkjede, som omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO. 10.
9. Antistoff ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor det antigenbindende setet binder seg til Pb-DOTAM-kelatet med en K_d-verdi på 100 pM, 50 pM, 20 pM, 10 pM, 5 pM, 1 pM eller mindre, målt ved KinExA (kinetisk eksklusjonsanalyse).
10. Antistoff ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det antigenbindende setet binder seg til Pb-DOTAM-kelatet og til et Bi-DOTAM-kelat, og hvor forholdet mellom K_d-verdiene for Bi-DOTAM-kelatet/Pb-DOTAM-kelatet er i området 0,1-10 eller 1-10, målt ved KinExA (kinetisk eksklusjonsanalyse).
11. Antistoff ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, som er et helt antistoff eller som er et antistofffragment valgt fra gruppen som består av et Fv-, Fab-, Fab'-, Fab'-SH-, F(ab')₂-, diastoff-, lineært antistoff- eller enkeltkjedet antistoff-molekyl.
12. Antistoff ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor

antistoffet er koblet til en del som binder seg spesifikt til et målantigen.

13. Antistoffet ifølge krav 12, hvor målantigenet er et tumorspesifikt antigen.

14. Antistoffet ifølge krav 12 eller 13, som er et multispesifikt eller bispesifikt antistoff.

15. Det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet ifølge krav 14, hvor det tumorspesifikke antigenet er valgt fra gruppen som består av CEA, HER2 og CD20.

16. Det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet ifølge krav 14 eller 15, hvor det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet omfatter minst ett antigenbindende sete som er spesifikt for Pb-DOTAM-kelatet og minst ett antigenbindende sete som er spesifikt for CEA, og hvor det antigenbindende setet som er spesifikt for CEA, omfatter en tungkjede som omfatter minst én, to eller tre tungkjede-CDRer: hvor:

a) tungkjede-CDR1 omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 11

b) tungkjede-CDR2 omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 12

c) tungkjede-CDR3 omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 13;

og/eller det antigenbindende setet som er spesifikt for CEA, omfatter en lettkjede som omfatter minst én, to eller tre lettkjede-CDRer: hvor:

d) lettkjede-CDR1 omfatter aminosyresekvensen SEQ ID NO: 14;

e) lettkjede-CDR2 omfatter aminosyresekvensen SEQ ID NO: 15;

f) lettkjede-CDR3 omfatter aminosyresekvensen SEQ ID NO: 16.

17. Det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet i krav 14 eller 15, hvor det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet omfatter minst ett antigenbindende sete som er spesifikt for Pb-DOTAM-kelatet, og minst ett antigenbindende sete som er spesifikt for CEA, og hvor det antigenbindende setet som er spesifikt for CEA, omfatter

i) et variabelt domene i en tungkjede som omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 17, eller en variant av denne som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 eller 99 % identisk med SEQ ID NO: 17; og/eller

ii) et variabelt domene i en lettkjede som omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 18, eller en variant av denne som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 eller 99 % identisk med SEQ ID NO: 18.

18. Det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet ifølge krav 14 eller krav 15, hvor det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet omfatter minst ett antigenbindende sete som er spesifikt for et Pb-DOTAM-kelat, og minst ett antigenbindende sete som er spesifikt for HER2, og hvor det antigenbindende setet som er spesifikt for HER2, omfatter minst én, to, tre, fire, fem eller seks CDRer valgt fra (a) CDR-H1 som omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 28; (b) CDR-H2 som omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO:29; (c) CDR-H3 som omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO:30; (d) CDR-L1 som omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO:31; (e) CDR-L2 som omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO:32; og (f) CDR-L3 som omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO:33.

19. Det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet ifølge krav 14 eller krav 15, hvor det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet omfatter minst ett antigenbindende sete som er spesifikt for Pb-DOTAM-kelatet, og minst ett antigenbindende sete som er spesifikt for HER2, og hvor det antigenbindende setet som er spesifikt for HER2, omfatter

i) et variabelt domene i en tungkjede som omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 34, eller en variant av denne som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 eller 99 % identisk med SEQ ID NO: 34; og/eller

ii) et variabelt domene i lettkjeden som omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 35, eller en variant av denne som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 eller 99 % identisk med SEQ ID NO: 35.

20. Det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet ifølge krav 14 eller krav 15, hvor det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet omfatter minst ett antigenbindende sete som er spesifikt for et Pb-DOTAM-kelat, og minst ett antigenbindende sete som er spesifikt for CD20, og hvor det antigenbindende setet som er spesifikt for CD20, omfatter minst én, to, tre, fire, fem eller seks CDRer valgt fra (a) CDR-H1 som omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 39; (b) CDR-H2 som omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO:40; (c) CDR-H3 som omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO:41; (d) CDR-L1 som omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO:42; (e) CDR-L2 som omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO:43; og (f) CDR-L3 som omfatter

aminoesyresekvensen til SEQ ID NO:44.

21. Det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet ifølge krav 14, hvor det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet omfatter minst ett antigenbindende sete som er spesifikt for Pb-DOTAM-kelatet, og minst ett antigenbindende sete som er spesifikt for CD20, og hvor det antigenbindende setet som er spesifikt for CD20, omfatter

i) et variabelt domene i en tungkjede som omfatter en aminoesyresekvens av SEQ ID NO: 45, eller en variant av denne som omfatter en aminoesyresekvens som er minst 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 eller 99 % identisk med SEQ ID NO: 45; og/eller

ii) et variabelt domene i en lett kjede som omfatter en aminoesyresekvens av SEQ ID NO: 46, eller en variant av denne som omfatter en aminoesyresekvens som er minst 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 eller 99 % identisk med SEQ ID NO: 46.

22. Det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 14 til 21, som omfatter en Fc-region.

23. Det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet ifølge krav 22, hvor Fc-regionen er konstruert for å redusere effektorfunksjonen, eventuelt ved substitusjon av én eller flere av Fc-regionrestene 234, 235, 238, 265, 269, 270, 297, 327 og/eller 329.

24. Det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet ifølge krav 22 eller 23, som omfatter:

i) et antistoff i full lengde som omfatter et antigenbindende sete for et første antigen; og

ii) minst et andre variabelt domene i en tungkjede og et andre variabelt domene i en lett kjede, som sammen danner et antigenbindende sete for et andre antigen,

hvor enten det første eller det andre antigenet er Pb-DOTAM-kelatet og det andre er målantigenet, eventuelt hvor det første antigenet er målantigenet og det andre antigenet er Pb-DOTAM-kelatet.

25. Det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet ifølge krav 24, som omfatter et antistoff i full lengde som omfatter et antigenbindende sete for det første antigenet, hvor N- eller C-terminus til én av tungkjedene er knyttet via en polypeptidlinker til et første polypeptid, og hvor det første polypeptidet

forenes med et andre polypeptid for å danne en Fab eller en kryss-Fab som omfatter et bindingssete for det andre antigenet.

26. Det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet ifølge krav 25, som omfatter:

i) et første polypeptid som består av et VH-domene og et CH1-domene, som er forbundet med et andre polypeptid som består av et VL- og CL-domene; eller

ii) et første polypeptid som består av et VL-domene og et CH1-domene, som er forbundet med et andre polypeptid som består av et VH- og CL-domene; eller

iii) et første polypeptid som består av et VH-domene og et CL-domene, som er forbundet med et andre polypeptid som består av et VL- og CH1-domene; slik at det første og det andre polypeptidet sammen danner et antigenbindende sete for det andre antigenet.

27. Det multispesifikke eller bispesifikke antistoffet ifølge krav 26, som omfatter et antistoff i full lengde som omfatter et antigenbindende sete for det første antigenet, hvor C-terminalen til én av tungkjedene er knyttet via en polypeptidlinker til et første polypeptid som består av et VL-domene og et CH1-domene, som er forenet med et andre polypeptid som består av et VH- og et CL-domene.

28. Isolert polynukleotid eller isolert sett av polynukleotider som koder for et antistoff ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene.

29. Ekspresjonsvektor eller sett av ekspresjonsvektorer som omfatter polynukleotidet eller settet av polynukleotider ifølge krav 28.

30. Prokaryot eller eukaryot vertscelle som omfatter et isolert polynukleotid eller et isolert sett av polynukleotider ifølge krav 28, som eventuelt omfatter vektoren eller settet av vektorer ifølge krav 29.

31. Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27, som omfatter å uttrykke antistoffet fra vertscellen ifølge krav 30.