



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3802598 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.04.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2025.02.12
(86)	European Application Nr.	19728454.0
(86)	European Filing Date	2019.06.07
(87)	The European Application's Publication Date	2021.04.14
(30)	Priority	2018.06.09, EP, 18176888, 2018.06.09, EP, 18176889, 2019.02.26, EP, 19159321
(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 Extension States:	BA ; ME
	Designated validation states:	MA ; TN
(73)	Proprietor	Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland
(72)	Inventor	HIPP, Susanne, Boehringer Ingelheim International GmbH, Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland ADAM, Paul, Boehringer Ingelheim International GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland DZIEGELEWSKI, Michael, c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877-0368, USA GANESAN, Rajkumar, c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877-0368, USA GORMAN, Philip Nicholas, c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877-0368, USA GUPTA, Priyanka, c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877-0368, USA GUPTA, Pankaj, c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877-0368, USA SCHEER, Justin, c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877-0368, USA VOYNOV, Vladimir H., c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877-0368, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **DLL3/CD3 BINDING PROTEINS FOR CANCER TREATMENT**

(56) References

Cited: WO-A1-2014/125273
WO-A2-2013/126746
WO-A2-2007/042261
WO-A1-2017/021349

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.**

Et protein innbefattende et første antigen bindende enhet som spesifikt binder seg til
 5 DLL3 og en andre antigenbindende enhet som spesifikt binder seg til CD3, hvor den første antigenbindende enheten som spesifikt binder seg til DLL3 er valgt fra gruppen bestående av i) til iii):

i) an antigen bindende enhet innbefattende lett kjede CDR'er innbefattende aminosyresekvensens til SEQ ID NO:1 (CDR1), SEQ ID NO:2 (CDR2) og SEQ ID
 10 NO:3 (CDR3) og tung kjede CDR'er innbefattende aminosyresekvensens til SEQ ID NO:4 (CDR1), SEQ ID NO:5 (CDR2) og SEQ ID NO:6 (CDR3);

ii) en antigen bindende enhet innbefattende lett kjede CDR'er innbefattende aminosyresekvensens til SEQ ID NO:7 (CDR1), SEQ ID NO:8 (CDR2) og SEQ ID
 15 NO:9 (CDR3) og tung kjede CDR'er innbefattende aminosyresekvensens til SEQ ID NO:10 (CDR1), SEQ ID NO:11 (CDR2) og SEQ ID NO: 12 (CDR3); og

iii) en antigenbindende enhet innbefattende lett kjede CDR'er innbefattende aminosyresekvensens til SEQ ID NO:13 (CDR1), SEQ ID NO:14 (CDR2) og SEQ ID
 NO:15 (CDR3) og tung kjede CDR'er innbefattende aminosyresekvensens til SEQ ID
 20 NO:16 (CDR1), SEQ ID NO:17 (CDR2) og SEQ ID NO:18 (CDR3);

og hvor de andre antigenbindende enheten som spesifikt binder seg til CD3 innbefatter

i) lett kjede CDR'er innbefattende aminosyresekvensens til SEQ ID NO:55 (CDR1),
 SEQ ID NO:56 (CDR2) og SEQ ID NO:57 (CDR3) og tung kjede CDR'er
 innbefattende aminosyresekvensens til SEQ ID NO:58 (CDR1), SEQ ID NO:59
 25 (CDR2) og SEQ ID NO:60 (CDR3); eller

ii) lett kjede CDR'er innbefattende aminosyresekvensens til SEQ ID NO:61 (CDR1),
 SEQ ID NO:62 (CDR2) og SEQ ID NO:63 (CDR3) og tung kjede CDR'er
 innbefattende aminosyresekvensens til SEQ ID NO:64 (CDR1), SEQ ID NO:65
 (CDR2) og SEQ ID NO:66 (CDR3).

2.

Proteinet i henhold til krav 1, hvor de første antigenbindende enheten innbefatter lett kjede CDR'er innbefattende aminosyresekvensens til SEQ ID NO:13 (CDR1),
 SEQ ID NO: 14 (CDR2) og SEQ ID NO: 15 (CDR3) og tung kjede CDR'er

innbefattende aminosyresekvensens til SEQ ID NO:16 (CDR1), SEQ ID NO:17 (CDR2) og SEQ ID NO:18 (CDR3) og den andre antigenbindende enheten innbefatter lett kjede CDR'er innbefattende aminosyresekvensens til SEQ ID NO:55 (CDR1), SEQ ID NO:56 (CDR2) og SEQ ID NO:57 (CDR3) og tung kjede CDR'er
5 innbefattende aminosyresekvensens til SEQ ID NO:58 (CDR1), SEQ ID NO:59 (CDR2) og SEQ ID NO:60 (CDR3).

3.

Proteinet i henhold til krav 1, hvor den første antigenbindende enheten som spesifikt
10 binder seg til DLL3 innbefatter et første lett kjede variabelt domene og et første tung kjede variabelt domene og er valgt fra gruppen bestående av i) til iii):
i) en antigenbindende enhet innbefattende et lett kjede variabelt domene innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:37 og et tung kjede variabelt domene som innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:38;
15 ii) en antigenbindende enhet innbefattende et lett kjede variabelt domene innbefattende aminosyresekvensens til SEQ ID NO:39 og et tung kjede variabelt domene innbefattende aminosyresekvensens til SEQ ID NO:40; og
iii) en antigenbindende enhet innbefattende et lett kjede variabelt domene innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:41 og et tung kjede variabelt
20 domene innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:42.

4.

Proteinet i henhold til krav 1 eller 3, hvor den andre antigenbindende enheten som spesifikt binder seg til CD3 innbefatter:
25 i) et lett kjede variabelt domene innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:67 og et tung kjede variabelt domene innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:68; eller
ii) et lett kjede variabelt domene innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:69 og et tung kjede variabelt domene innbefattende aminosyresekvensen til SEQ
30 ID NO:70.

5.

Proteinet i henhold til krav 4, hvor den første antigenbindende enheten innbefatter et lett kjede variabelt domene innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:41 og

et tung kjede variabelt domene innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:42 og den andre antigenbindende enhet innbefatter et lett kjede variabelt domene innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:67 og et tung kjede variabelt domene innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:68.

5

6.

Proteinet i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 5, hvor

- i) den første antigenbindende enheten som spesifikt binder seg til DLL3 innbefatter fra sin N- til C-terminus et første lett kjede variabelt domene, et første lett kjede konstant domene, en første peptidlinker, et første tung kjede variabelt domene og et første tung kjede konstant CH1 domene; og
- ii) den andre antigenbindende enheten som spesifikt binder seg til CD3 innbefatter fra sin N- til C-terminus et andre lett kjede variabelt domene, et andre lett kjede konstant domene, en andre peptidlinker, et andre tung kjede variabelt domene og et andre tung kjede konstant CH1 domene.

10

15

7.

Proteinet i henhold til krav 6, hvor den første og/eller andre peptidlinkeren innbefatter 26 til 42 aminosyrer, fortrinnsvis hvilken som helst av 30 til 40 aminosyrer, 34 til 40 aminosyrer, eller 36 til 39 aminosyrer, more fortrinnsvis 38 aminosyrer.

20

8.

Proteinet i henhold til krav 6 eller 7, hvor den første peptidlinkeren og/eller andre peptidlinkeren er en Gly-Ser linker, fortrinnsvis innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:89, mer foretrukket innbefatter den første og andre peptidlinkeren den samme sekvensen.

25

9.

Proteinet i henhold til hvilke som helst av kravene 6 til 8, videre innbefattende et første og et andre Fc domene, hvor det første Fc domene er kovalent bundet til den første antigenbindende enheten, og det andre Fc domene er kovalent bundet til den andre antigenbindende enheten.

30

10.

Proteinet i henhold til krav 9, hvor

- i) det første Fc domenet innbefatter et tyrosin (Y) ved posisjon 366 [T366Y], og det andre Fc domenet innbefatter et threonin (T) ved posisjon 407 [Y407T], eller
 - 5 ii) det første Fc domenet innbefatter et tryptophan (W) ved posisjon 366 [T366W], og det andre Fc domenet innbefatter et serin (S) at posisjon 366 [T366S], et alanin (A) ved posisjon 368 [L368A] og et valin (V) ved posisjon 407 [Y407V], eller
 - iii) det andre Fc domenet innbefatter et tyrosin (Y) ved posisjon 366 [T366Y], og det første Fc domenet innbefatter et threonin (T) ved posisjon 407 [Y407T], eller
 - 10 iv) det andre Fc domenet innbefatter et tryptophan (W) ved posisjon 366 [T366W], og det første Fc domenet innbefatter et serin (S) ved posisjon 366 [T366S], et alanin (A) ved posisjon 368 [L368A] og et valin (V) ved posisjon 407 [Y407V],
- fortrinnsvis hvor det første eller det andre Fc domenet videre innbefatter et arginin ved posisjon 435 [H435R] og et fenylalanin ved posisjon 436 [Y436F].

15

11.

Proteinet i henhold til krav 10, hvor det første og/eller det andre Fc domenet videre innbefatter et alanin ved posisjon 234[L234A] og ved posisjon 235 [L235A].

20 **12.**

Proteinet i henhold til hvilke som helst av kravene 6 til 11, hvor det første lett kjede konstante domenet og det andre lett kjede konstante domenet innbefatter et humant kappa eller lambda domene.

25 **13.**

Et protein innbefattende

- (i) en første polypeptid kjede som spesifikt binder seg til DLL3 innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:73 og
- en andre polypeptid kjede som spesifikt binder seg til CD3 innbefattende
- 30 aminosyresekvensen til SEQ ID NO:79, eller
- (ii) en første polypeptid kjede som spesifikt binder seg til DLL3 innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:74 og en andre polypeptid kjede som spesifikt binder seg til CD3 innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:79, eller

- (iii) en første polypeptid kjede som spesifikt binder seg til DLL3 innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:75 og en andre polypeptid kjede som spesifikt binder seg til CD3 innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:79, eller
- 5 (iv) en første polypeptid kjede som spesifikt binder seg til DLL3 innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:73 og en andre polypeptid kjede som spesifikt binder seg til CD3 innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:80, eller
- (v) en første polypeptid kjede som spesifikt binder seg til DLL3 innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:74 og en andre polypeptid kjede som spesifikt binder seg til CD3 innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:80, eller
- 10 (vi) en første polypeptid kjede som spesifikt binder seg til DLL3 innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:75 og en andre polypeptid kjede som spesifikt binder seg til CD3 innbefattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO:80.

14.

- 15 Proteinet i henhold til krav 13 hvor de første polypeptid kjeden som spesifikt binder seg til DLL3 innbefatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO:75 og den andre polypeptid kjeden som spesifikt binder seg til CD3 innbefatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO:79.

20 **15.**

En vertscelle transfektert med to ekspresjonsvektorer, hvor en ekspresjonsvektor koder en første polypeptid kjede til hvilken som helst av SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:74, eller SEQ ID NO:75 og en annen ekspresjonsvektor koder en andre polypeptid kjede til SEQ ID NO:79 or SEQ ID NO:80.

25

16.

En fremgangsmåte for fremstilling av et protein i henhold til krav 13, innbefattende

- i) kultivere vertscellen i henhold til krav 15 under betingelser som tillater ekspresjon til proteinet i henhold til krav 13; og
- 30 ii) gjenvinne proteinet; og eventuelt
- iii) videre rense og/eller modifisere og/eller formulere proteinet.

17.

Proteinet i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 14 for bruk i medisin.

18.

En farmasøytisk akseptabel sammensetning innbefattende proteinet i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 14 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

5

19.

Proteinet i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 14 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft.

10 **20.**

Proteinet for bruk i henhold til krav 19, hvor kreften er en DLL3 ekspresserende kreft, fortrinnsvis hvor kreften er SCLC, glioblastoma eller en DLL3 ekspresserende neuroendokrin kreft.

15 **21.**

Proteinet for bruk i henhold til krav 19 eller 20, hvor proteinet anvendes i kombinasjon med et kjemoterapeutisk middel, en terapeutisk aktiv forbindelse som inhiberer angiogenese, en signaltransduksjonsbane inhibitor, en EGFR inhibitor, en immunmodulator, en immun checkpoint inhibitor, eller et hormonelt terapimiddel.

20

22.

Proteinet for bruk i henhold til krav 21, hvor proteinet brukes i kombinasjon med en immun checkpoint inhibitor, fortrinnsvis et anti- PD-1 antistoff eller et anti-PD-L1 antistoff.

25

23.

Proteinet for bruk i henhold til krav 22, hvor anti-PD-1 antistoffet er valgt fra gruppen bestående av PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4, og PD1-5.