



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4010082 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)
C07K 16/42 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.05.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.01.25
(86)	European Application Nr.	21756070.5
(86)	European Filing Date	2021.08.14
(87)	The European Application's Publication Date	2022.06.15
(30)	Priority	2021.02.17, GB, 202102222 2021.02.17, GB, 202102224 2020.08.14, WO, PCT/GB20/051959
(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
(73)	Proprietor	GammaDelta Therapeutics Limited, WestWorks 195 Wood Lane White City Place, London W12 7FQ, Storbritannia
(72)	Inventor	UDEN, Mark, London W12 7FQ, Storbritannia TUNA, Mihriban, London W12 7FQ, Storbritannia MOUNT, Natalie, London W12 7FQ, Storbritannia GOOD, Robert, London W12 7FQ, Storbritannia FREEDMAN, Joshua, London W12 7FQ, Storbritannia BHUMBRA, Shefali, London W12 7FQ, Storbritannia NUSSBAUMER, Oliver, London Greater London W12 7FQ, Storbritannia MEHTA, Raj Jaysukhlal, London Greater London W12 7FQ, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	MULTISPECIFIC ANTI-TCR DELTA VARIABLE 1 ANTIBODIES
------	-------	---

(56)	References	
	Cited:	WO-A1-2017/197347 WO-A1-2021/032963

WO-A1-2020/159368

WO-A1-2015/063069

WO-A1-2016/166544

WO-A1-2020/060406

WO-A1-2019/147735

- DE WEERDT IRIS ET AL: "A Bispecific Single-Domain Antibody Boosts Autologous V[gamma]9V[delta]2-T Cell Responses Toward CD1d in Chronic Lymphocytic Leukemia", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 27, no. 6, 15 March 2021 (2021-03-15) , pages 1744-1755, XP055842279, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4576 Retrieved from the Internet: URL:<https://clincancerres.aacrjournals.org/content/27/6/1744.full-text.pdf>>
- H.-H. OBERG ET AL: "Novel Bispecific Antibodies Increase ?? T-Cell Cytotoxicity against Pancreatic Cancer Cells", CANCER RESEARCH, vol. 74, no. 5, 21 January 2014 (2014-01-21), pages 1349-1360, XP055268793, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0675
- KNIGHT ANDREA ET AL: "Human Vdelta1 gamma-delta T cells exert potent specific cytotoxicity against primary multiple myeloma cells", CYTOTHERAPY, ISIS MEDICAL MEDIA, OXFORD, GB, vol. 14, no. 9, 1 October 2012 (2012-10-01), pages 1110-1118, XP009163614, ISSN: 1465-3249, DOI: 10.3109/14653249.2012.700766
- DREW C. DENIGER ET AL: "Clinical Applications of Gamma Delta T Cells with Multivalent Immunity", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, vol. 5, 1 December 2014 (2014-12-01), XP055650678, DOI: 10.3389/fimmu.2014.00636
- KABELITZ DIETER ET AL: "Cancer immunotherapy with [gamma][delta] T cells: many paths ahead of us", CELLULAR & MOLECULAR IMMUNOLOGY, CHINESE SOCIETY OF IMMUNOLOGY, CH, vol. 17, no. 9, 22 July 2020 (2020-07-22), pages 925-939, XP037260962, ISSN: 1672-7681, DOI: 10.1038/S41423-020-0504-X [retrieved on 2020-07-22]
- JONATHAN FISHER ET AL: "Engineering Approaches in Human Gamma Delta T Cells for Cancer Immunotherapy", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, vol. 9, 26 June 2018 (2018-06-26), XP055564688, DOI: 10.3389/fimmu.2018.01409
- HANS-HEINRICH OBERG ET AL: "Bispecific antibodies enhance tumor-infiltrating T cell cytotoxicity against autologous HER-2-expressing high-grade ovarian tumors", JOURNAL OF LEUKOCYTE BIOLOGY, vol. 107, no. 6, 13 December 2019 (2019-12-13), pages 1081-1095, XP055740419, GB ISSN: 0741-5400, DOI: 10.1002/JLB.5MA1119-265R
- CHITADZE GURANDA ET AL: "The Ambiguous Role of [gamma][delta] T Lymphocytes in Antitumor Immunity", TRENDS IN IMMUNOLOGY, ELSEVIER LTD. * TRENDS JOURNALS, GB, vol. 38, no. 9, 11 July 2017 (2017-07-11), pages 668-678, XP085170623, ISSN: 1471-4906, DOI: 10.1016/J.IT.2017.06.004
- SEBESTYEN ZSOLT ET AL: "Translating gammadelta ([gamma][delta]) T cells and their receptors into cancer cell therapies", NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 19, no. 3, 6 September 2019 (2019-09-06), pages 169-184, XP037049360, ISSN: 1474-1776, DOI: 10.1038/S41573-019-0038-Z [retrieved on 2019-09-06]
- GARBER KEN: "[gamma][delta] T cells bring unconventional cancer-targeting to the clinic - again", NATURE BIOTECHNOLOGY, GALE GROUP INC., NEW YORK, US, vol. 38, no. 4, 1 April 2020 (2020-04-01), pages 389-391, XP037096945, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/S41587-020-0487-2 [retrieved on 2020-04-07]
- DE BRUIN RENEE C G ET AL: "A bispecific nanobody approach to leverage the potent and widely applicable tumor cytolytic capacity of V gamma 9V delta 2-T cells", ONCOIMMUNOLOGY,., vol. 7, no. 1, 1 January 2018 (2018-01-01) , pages e1375641-1, XP009506483, ISSN: 2162-402X, DOI: 10.1080/2162402X.2017.1375641 [retrieved on 2017-10-20]

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. Multispesifikt antistoff eller fragment derav som spesifikt binder:
 - a. en første målepitop, hvori den første målepitopen er en epitop av den variable delta 1 (V δ 1)-kjeden i en $\gamma\delta$ -T-cellereseptor (TCR); og
 - b. andre målepitop, hvori den andre epitopen velges fra gruppen bestående av en epitop av CD19, Her2 (CD340), EGFR, FAP α , mesotelin, PD-1, 4-1 BB, OX40 og TIGIT.
2. Det multispesifikke antistoffet eller fragment derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den første målepitopen er en epitop omfattende én eller flere aminosyrerester innenfor aminosyreområder:
 - (i) 3–20 av SEQ ID NO: 1; og/eller
 - (ii) 37–77 av SEQ ID NO: 1.
3. Det multispesifikke antistoffet eller fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den første målepitopen er en aktiverende epitop av en $\gamma\delta$ -T-celle.
4. Det multispesifikke antistoffet eller antigenbindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori binding av den aktiverende epitopen: (i) nedregulerer $\gamma\delta$ -TCR; (ii) aktiverer degranulering av $\gamma\delta$ -T-cellen; og/eller (iii) fremmer $\gamma\delta$ -T-cellemediert dreping.
5. Det multispesifikke antistoffet eller fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den første målepitopen er en epitop som oppregulerer uttrykk av CD107a, CD25, CD69 og/eller Ki67.
6. Det multispesifikke antistoffet eller fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det multispesifikke antistoffet eller fragmentet derav binder til den første epitopen med en bindingsaffinitet (KD) som målt av

overflateplasmonresonans på mindre enn $1,5 \times 10^{-7}$ M, mindre enn $1,3 \times 10^{-7}$ M, mindre enn $1,0 \times 10^{-7}$ M eller mindre enn $5,0 \times 10^{-8}$ M.

7. Det multispesifikke antistoffet eller fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori antistoffet er et bispesifikt antistoff.
8. Det multispesifikke antistoffet eller fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det multispesifikke antistoffet eller fragmentet derav er et humant antistoff eller antigenbindende fragment derav.
9. Det multispesifikke antistoffet eller fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det multispesifikke antistoffet eller antigenbindende fragmentet derav er et IgG-multispesifikt antistoff, eventuelt hvori det multispesifikke antistoffet eller antigenbindende fragmentet derav er et IgG1-multispesifikt antistoff.
10. Det multispesifikke antistoffet eller fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det multispesifikke antistoffet er Fc-aktivert.
11. Det multispesifikke antistoffet eller fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det multispesifikke antistoffet **karakteriseres ved at det:**
 - a. forårsaker nedregulering av TCR-er på V δ 1-T-celler;
 - b. ikke fremviser CDC eller ADCC; og
 - c. ikke utarmer V δ 1-T-celler.
12. Det multispesifikke antistoffet eller fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det multispesifikke antistoffet forårsaker en reduksjon på mindre enn omtrent 30 %, eller mindre enn omtrent 20 %, eller mindre enn omtrent 10 % av den levedyktige V δ 1-T+-cellepopulasjonen via ADCC og/eller CDC.

- 13.** Farmasøytisk sammensetning omfattende det multispesifikke antistoffet eller fragmentet derav som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 12, og en farmasøytisk akseptabel fortynningsmiddel eller et farmasøytisk akseptabelt bærerstoff.
- 14.** Multispesifikt antistoff eller fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 13 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom eller lidelse hos en pasient.
- 15.** Det multispesifikke antistoffet eller fragmentet derav for anvendelse ifølge krav 14, hvori sykdommen eller lidelsen er kreft, en smittsom sykdom eller en inflammatorisk sykdom.