



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4141032 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.07.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.05.29
(86)	European Application Nr.	22183523.4
(86)	European Filing Date	2015.11.16
(87)	The European Application's Publication Date	2023.03.01
(30)	Priority	2014.11.20, EP, 14194136 2015.01.22, EP, 15152141 2015.05.11, EP, 15167173
(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	EP3789402, 2015.11.16
(73)	Proprietor	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits
(72)	Inventor	KLEIN, Christian, 8952 Schlieren, Sveits KARANIKAS, Vaivos, 8952 Schlieren, Sveits UMAÑA, Pablo, 8952 Schlieren, Sveits ZIPPELIUS, Alfred, 4031 Basel, Sveits THOMMEN, Daniela, 4031 Basel, Sveits SCHREINER, Jens, 4031 Basel, Sveits
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, C. J. Hambros plass 2, 0164 OSLO, Norge

(54) Title **COMBINATION THERAPY OF T CELL ACTIVATING BISPECIFIC ANTIGEN BINDING MOLECULES AND PD-1 AXIS BINDING ANTAGONISTS**

(56) References
Cited: WO-A1-2006/121168, WO-A2-2013/006490, WO-A1-2014/131694, WO-A1-2014/110601, WO-A1-2013/019906, WO-A1-2011/106528,
H. CUI ET AL: "Chemically Programmed Bispecific Antibodies That Recruit and Activate T Cells", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 287, no. 34, 17 August 2012 (2012-08-17), pages 28206-28214, XP055243905, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M112.384594
J. DURAIWAMY ET AL: "Dual Blockade of PD-1 and CTLA-4 Combined with Tumor Vaccine Effectively Restores T-Cell Rejection Function in Tumors", CANCER RESEARCH, vol. 73, no. 12, 15 June 2013 (2013-06-15), pages 3591-3603, XP055218335, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4100
YOKOSUKA TADASHI ET AL: "Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2.", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE 4 JUN 2012, vol. 209, no. 6, 4 June 2012 (2012-06-04), pages 1201-1217, XP002753472, ISSN: 1540-9538

M. A. CURRAN ET AL: "PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 107, no. 9, 2 March 2010 (2010-03-02) , pages 4275-4280, XP055067204, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.0915174107

OSADA TAKUYA ET AL: "CEA/CD3-bispecific T cell-engaging (BiTE) antibody-mediated T lymphocyte cytotoxicity maximized by inhibition of both PD1 and PD-L1.", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY : CII JUN 2015, vol. 64, no. 6, June 2015 (2015-06), pages 677-688, XP002753474, ISSN: 1432-0851

DILEK NAHZLI ET AL: "Targeting CD28, CTLA-4 and PD-L1 costimulation differentially controls immune synapses and function of human regulatory and conventional T-cells.", PLOS ONE 2013, vol. 8, no. 12, E83139, 2013, pages 1-14, XP002753473, ISSN: 1932-6203

K. SAKUISHI ET AL: "Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity", JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, vol. 207, no. 10, 27 September 2010 (2010-09-27), pages 2187-2194, XP055052551, ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/jem.20100643

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. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft, hvori det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet anvendes i kombinasjon med en PD-1-aksebindende antagonist, hvori det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet omfatter minst to antigenbindende deler, hvorav den ene er et overkryssende Fab-molekyl og en er et konvensjonelt Fab-molekyl, hvori det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet videre omfatter et Fc-domene sammensatt av en første og andre underenhet som er i stand til stabil assosiasjon, hvori det første antigenbindende molekylet omfatter en første antigenbindende del som er i stand til å binde til CD3 som omfatter minst én tungkjede-komplementaritetsbestemmende region (CDR) aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38 og SEQ ID NO: 39 og minst én lettkjede-CDR valgt fra gruppen av SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, hvori den første antigenbindende delen er fusjonert ved C-terminalen av Fab-tungkjeden til N-terminalen av den første eller den andre underenheten av Fc-domenet og den andre antigenbindende delen er fusjonert ved C-terminalen av Fab-tungkjeden til N-terminalen av Fab-tungkjeden av den første antigenbindende delen, hvori PD-1-aksebindingsantagonisten hemmer bindingen av PD-1 til dens ligandbindende partnere, hvori PD-1-aksebindingsantagonisten er valgt fra gruppen som består av et anti-PD-1-antistoff, et anti-PD-L1-antistoff og et anti-PD-L2-antistoff.
2. Det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet til anvendelse ifølge krav 1, hvori det første antigenbindende molekylet omfatter en variabel tungkjede som omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 36 og en variabel lettkjede som omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 31.
3. Det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet til anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori anti-PD-L1-antistoffet er et

monoklonalt antistoff.

4. Det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori anti-PD-L1-antistoffet er et antistofffragment valgt fra gruppen som består av Fab-, Fab'-SH-, Fv-, scFv- og (Fab')₂-fragmenter.
5. Det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori anti-PD-L1-antistoffet er et humanisert antistoff eller et humant antistoff.
6. Det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, hvori anti-PD-L1-antistoffet omfatter en tungkjede som omfatter HVR-H1-sekvensen av SEQ ID NO: 289, HVR-H2-sekvensen av SEQ ID NO: 290, og HVR-H3-sekvensen av SEQ ID NO: 291; og en lettkjede som omfatter HVR-L1-sekvensen av SEQ ID NO: 292, HVR-L2-sekvensen av SEQ ID NO: 293 og HVR-L3-sekvensen av SEQ ID NO: 294.
7. Det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori antistoffet omfatter en tungkjede variabel region som omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 280 eller SEQ ID NO: 281 og en lettkjede variabel region som omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 383.
8. Det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, som videre omfatter administrering til individet av en T-celleimmunglobulin-mucin-3 (TIM3)-antagonist, hvori TIM3antagonisten er et anti-TIM3-antistoff.
9. Det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet til anvendelse ifølge krav 8, hvori anti-TIM3-antistoffet er et monoklonalt antistoff.
10. Det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet til anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori anti-TIM3-antistoffet er et humant, humanisert eller kimært antistoff.
11. Det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 8–10, hvori anti-TIM3-

antistoffet er et antistoffragment som binder til TIM3.

12. Det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 8–11, hvori anti-TIM3-antistoffet er Fab-fragment.

13. Det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–12, hvori kreften er valgt fra gruppen som består av eggstokkreft, lungekreft, brystkreft, nyrekreft, tykktarmskreft, livmorkreft.

14. Det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, hvori minst den ene av det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonist administreres intravenøst, intramuskulært, subkuttant, topisk, oralt, transdermalt, intraperitonealt, intraorbitalt, ved implantasjon, ved inhalering, intratekalt, intraventrikulært eller intranasalt.

15. Det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–14, hvori T-celler i individet har forbedret aktivering, proliferasjon og/eller effektorfunksjon i forhold til før administreringen av kombinasjonen.