

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP2560993 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

23.09.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

26.06.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07K 16/28 (2006 . 01)
C07K 16/46 (2006 . 01)
C07K 16/10 (2006 . 01)
C07K 16/32 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP11716882.3

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

20.04.2011

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

27.02.2013

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

20.04.2011 PCT/EP2011056388

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

24.11.2010 DK DK201001066
20.04.2010 US US326082 P

20.04.2010 DK DK201000330

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1 • Genmab A/S, Carl Jacobsens Vej 30, 2500 Valby, (DK)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • LABRIJN, Aran, Frank, NL-3584 CT Utrecht, (NL)
2 • MEESTERS, Joyce, NL-3522 EC Utrecht, (NL)
3 • BREMER, Ewald van den, NL-3584 CT Utrecht, (NL)
4 • NEIJSEN, Joost, J., NL-3584 CT Utrecht, (NL)
5 • BERKEL, Patrick van, NL-3544 NH Utrecht, (NL)
6 • GOEIJ, Bart de, NL-3584 CT Utrecht, (NL)
7 • VINK, Tom, NL-6285 az Epen, (NL)
8 • VAN DE WINKEL, Jan, NL-3584 CT Utrecht, (NL)
9 • SCHUURMAN, Janine, NL-111 CH Diemen, (NL)
10 • PARREN, Paul, NL-3984 PR Odijk, (NL)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki, (FI)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Heterodimeeristä vasta-ainetta FC sisältävät proteiinit ja menetelmät niiden tuottamiseksi

HETERODIMERIC ANTIBODY FC-CONTAINING PROTEINS AND METHODS FOR PRODUCTION THEREOF

Patenttivaatimukset

1. *In vitro* -menetelmä bispesifisen vasta-aineen tuottamiseksi, mainittu menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

5 a) tarjotaan käyttöön ensimmäinen homodimeerinen monospesifinen vasta-aine, joka käsittää immunoglobuliini-Fc-alueen, mainittu Fc-alue käsittää ensimmäisen CH3-alueen, jossa mainittu ensimmäinen monospesifinen vasta-aine käsittää Phe:n kohdassa 405 ja Arg:n kohdassa 409 EU-numeroinnin mukaisesti ja Cys-Pro-Pro-Cys -sekvenssin ydinsarana-alueella,

10 b) tarjotaan käyttöön toinen homodimeerinen monospesifinen vasta-aine, joka käsittää immunoglobuliini-Fc-alueen, mainittu Fc-alue käsittää toisen CH3-alueen, jossa mainittu toinen monospesifinen vasta-aine käsittää Leu:n kohdassa 405 ja Lys:n kohdassa 409 EU-numeroinnin mukaisesti ja Cys-Pro-Pro-Cys -sekvenssin ydinsarana-alueella,

15 c) inkuboidaan mainittu ensimmäinen monospesifinen vasta-aine yhteen mainitun toisen monospesifisen vasta-aineen kanssa pelkistävässä olosuhteissa, jotka riittävät sallimaan sen, että kysteiinit ydinsarana-alueiden Cys-Pro-Pro-Cys -sekvenssissä kokevat disulfidisidoksen isomeroitumisen, ja

d) saadaan mainittu bispesifinen vasta-aine;
jossa mainittujen ensimmäisen ja toisen CH3-alueen sekvenssit ovat
20 erilaiset ja ovat sellaiset, että heterodimeerinen vuorovaikutus mainittujen ensimmäisen ja toisen CH3-alueen välillä on voimakkaampi kuin kukin mainittujen ensimmäisen ja toisen CH3-alueen homodimeerisistä vuorovaikutuksista, ja jossa mainittu ensimmäinen monospesifinen vasta-aine sitoutuu ensimmäisen epitoopin ja mainitut toiset monospesifiset vasta-aineet sitoutuvat toiseen epitooppiin,
25 jossa mainitut ensimmäinen ja toinen epitooppi ovat erilaiset.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen *in vitro* -menetelmä, jossa ensimmäisen monospesifisen vasta-aineen Fc-alue on isotyyppiä, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu joukosta IgG1, IgG2, IgG3 ja IgG4, ja jossa toisen monospesifisen vasta-aineen Fc-alue on isotyyppiä, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu joukosta
30 IgG1, IgG2, IgG3 ja IgG4.

3. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen *in vitro* -menetelmä, jossa sekä mainitun ensimmäisen että mainitun toisen monospesifisen vasta-aineen Fc-alueet ovat IgG1-isotyyppiä.

4. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen *in vitro* -menetelmä, jossa heterodimeerinen vuorovaikutus tuloksena olevassa bispesifisessä
35 vasta-aineessa on

a) sellainen, että ei voi esiintyä Fab-osan vaihdosta 0,5 mM glutationin kohdalla esimerkissä 13 kuvailluissa olosuhteissa, ja/tai

b) sellainen, että ei esiinny Fab-osan vaihdosta *in vivo* hiirissä esimerkissä 14 kuvailluissa olosuhteissa, ja/tai

5 c) yli kaksi kertaa voimakkaampi, kuten yli kolme kertaa voimakkaampi, esim. yli viisi kertaa voimakkaampi kuin voimakkain kahdesta homodimeerisestä vuorovaikutuksesta, esim. määritettynä esimerkissä 30 selostetun mukaisesti.

10 5. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen *in vitro* -menetelmä, jossa mainittujen ensimmäisen ja toisen CH3-alueen sekvenssit ovat sellaiset, että

a) tuloksena olevan bispesifisen vasta-aineen heterodimeerien dissosiaatiovakio on alle 0,05 mikromoolia määritettynä esimerkissä 30 selostetun mukaisesti, ja/tai

15 b) ensimmäisen ja toisen monospesifisen vasta-aineen molempien homodimeerien dissosiaatiovakiot ovat yli 0,01 mikromoolia, kuten yli 0,05 mikromoolia, edullisesti 0,01-10 mikromoolia, kuten 0,05-10 mikromoolia, edullisemmin 0,01-5, kuten 0,05-5 mikromoolia, vielä edullisemmin 0,01-1 mikromoolia, kuten 0,05-1 mikromoolia, 0,01-0,5 tai 0,01-0,1 mikromoolia määritettynä esimerkissä
20 21 selostetun mukaisesti.

6. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen *in vitro* -menetelmä, jossa mainitulla ensimmäisellä homodimeerisellä monospesifisellä vasta-aineella ei ole enempää kuin yksi aminohapposubstituutio CH3-alueella, ja toisella homodimeerisellä monospesifisellä vasta-aineella ei ole enempää kuin yksi aminohapposubstituutio CH3-alueella suhteessa luonnonvaraisiin CH3-alueisiin.
25

7. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen *in vitro* -menetelmä, jossa mainitut ensimmäinen ja toinen CH3-alue, erikseen määriteltäviä mutaatioita lukuun ottamatta, käsittävät SEQ I D nro 1:ssä esitetyn sekvenssin.

8. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen *in vitro* -menetelmä, jossa mainitut ensimmäinen ja toinen homodimeerinen monospesifinen vasta-aine, erikseen määriteltäviä mutaatioita lukuun ottamatta, ovat ihmisen tai humanisoituja vasta-aineita.
30

9. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen *in vitro* -menetelmä, jossa sekä mainittu ensimmäinen että toinen homodimeerinen monospesifinen vasta-aine käsittävät edelleen kevytketjun.
35

10. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen *in vitro* -menetelmä, jossa mainittu ensimmäinen ja/tai mainittu toinen homodimeerinen monospesifinen vasta-aine käsittää mutaation, joka poistaa akseptoripaikan Asn-linkitettyä glykosylaatiota varten.

5 11. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen *in vitro* -menetelmä, jossa vaiheessa a) ja b) käyttöön tarjotut mainitut ensimmäinen ja toinen homodimeerinen monospesifinen vasta-aine puhdistetaan.

12. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen *in vitro* -menetelmä, jossa mainittu ensimmäinen ja/tai toinen homodimeerinen monospesifinen vasta-aine konjugoidaan lääkkeeseen, lääkkeen esimuotoon tai toksiiniin tai sisältää akseptoriryhmän sitä varten.

13. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen *in vitro* -menetelmä,

jossa mainittu ensimmäinen ja/tai mainittu toinen epitooppi sijaitsee kasvainsolulla;

jossa mainittu ensimmäinen tai mainittu toinen epitooppi sijaitsee kasvainsolulla ja toinen epitoopeista sijaitsee efektorisolulla;

jossa mainittu ensimmäinen tai toinen epitooppi sijaitsee T-solulla, kuten T-solulla ekspressoidun CD3:lla;

20 jossa ensimmäinen vasta-aine ja toinen vasta-aine sitoutuvat eri epitoppeihin samalla kasvainsolulla; tai

jossa ensimmäinen vasta-aine sitoutuu epitoppiin kasvainsolulla, ja toinen vasta-aineista on epäolennainen tai inaktiivinen vasta-aine ilman olennaista *in vivo* -sitoutumisaktiiviteettia aiottua sovellusta varten.

25 14. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen *in vitro* -menetelmä, jossa pelkistävät olosuhteet vaiheessa c) käsittävät pelkistysaineen lisäämisen, esim. pelkistysaineen, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu joukosta: 2-merkaptotyylimini, ditiotreitolit ja tris(2-karboksietyyli)fosfiini tai sen kemialliset johdannaiset, ditiotriitolit, glutationi, L-kysteiini ja beeta-merkaptota-

30 15. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen *in vitro* -menetelmä, jossa vaihe c) suoritetaan pelkistävissä olosuhteissa redox-potentiaalilla, joka on -150 ja -600 mV:n välillä, kuten -250 ja -400 mV:n välillä.

16. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen *in vitro* -menetelmä, jossa vaihe c) käsittää inkubaation vähintään 90 minuutin ajan

vähintään 20 °C:n lämpötilassa vähintään 25 mM:n 2-merkaptotoetyyliamiinia läsnäolossa tai vähintään 0,5 mM:n ditiotreitolia läsnäolossa.

17. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen *in vitro* -menetelmä, jossa vaihe d) käsittää pelkistysaineen poistamisen esim. suolanpoistolla.

18. Menetelmä bispesifisen vasta-aineen valitsemiseksi, jolla on haluttu ominaisuus, mainittu menetelmä käsittää vaiheet, joissa:

a) tarjotaan käyttöön ensimmäinen sarja homodimeerisiä vasta-aineita, jotka käsittävät vasta-aineita, joilla on erilaiset variaabelialueet ja Cys-Pro-Pro-Cys -sekvenssi ydinsarana-alueella, jossa mainitun ensimmäisen sarjan mainitut vasta-aineet käsittävät identtiset ensimmäiset CH₃-alueet, jossa mainitut CH₃-alueet käsittävät Phe:n kohdassa 405 ja Arg:n kohdassa 409 EU-numeroinnin mukaisesti),

b) tarjotaan käyttöön toinen sarja homodimeerisiä vasta-aineita, jotka käsittävät vasta-aineita, joilla on erilaiset variaabelit alueet tai identtiset variaabelit alueet ja Cys-Pro-Pro-Cys -sekvenssi ydinsarana-alueella, jossa mainitun toisen sarjan mainitut vasta-aineet käsittävät identtiset toiset CH₃-alueet, jossa mainitut CH₃-alueet käsittävät Leu:n kohdassa 405 ja Lys:n kohdassa 409 EU-numeroinnin mukaisesti,

c) inkuboidaan mainitun ensimmäisen sarjan ja mainitun toisen sarjan vasta-aineiden yhdistelmät pelkistävässä olosuhteissa, jotka riittävät siihen, että sallitaan kysteiinien sarana-alueilla kokea disulfidisidoksen isomerisaatio, tuottaen siten sarjan bispesifisiä vasta-aineita,

d) valinnaisesti palautetaan olosuhteet ei-pelkistäviksi,

e) määritetään tuloksena oleva bispesifisten vasta-aineiden sarja tiettyä haluttua ominaisuutta varten, ja

f) valitaan bispesifinen vasta-aine, jolla on haluttu ominaisuus;

jossa mainittujen ensimmäisen ja toisen CH₃-alueen sekvenssit ovat erilaiset ja ovat sellaiset, että heterodimeerinen vuorovaikutus mainittujen ensimmäisen ja toisen CH₃-alueen välillä on voimakkaampi kuin kukin mainittujen ensimmäisen ja toisen CH₃-alueen homodimeerisistä vuorovaikutuksista, ja jossa mainittu ensimmäinen ja toinen homodimeerinen vasta-aine sitovat eri epitopeja.

19. Menetelmä bispesifisen vasta-aineen tuottamiseksi, mainittu menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

a) tarjotaan käyttöön ensimmäinen nukleiinihappokonstrukti, joka koodaa ensimmäisen polypeptidin, joka käsittää sellaisen vasta-aineen

ensimmäisen täyspitkän raskasketjun, joka käsittää ensimmäisen CH₃-alueen, joka käsittää Phe:n kohdassa 405 ja Arg:n kohdassa 409 EU-numeroinnin mukaisesti ja käsittää edelleen Cys-Pro-Pro-Cys -sekvenssin ydinsarana-alueella,

5 b) tarjotaan käyttöön toinen nukleiinihappokonstrukti, joka koodaa toisen polypeptidin, joka käsittää sellaisen vasta-aineen toisen täyspitkän raskasketjun, joka käsittää toisen CH₃-alueen, joka käsittää Leu:n kohdassa 405 ja Lys:n kohdassa 409 EU-numeroinnin mukaisesti) ja käsittää edelleen Cys-Pro-Pro-Cys -sekvenssin ydinsarana-alueella,

10 c) koekspressoitetaan mainitut ensimmäinen ja toinen nukleiinihappokonstrukti isäntäsolussa, ja

d) saadaan mainittu bispesifinen vasta-aine soluviljelmästä;

jossa mainittujen ensimmäisen ja toisen CH₃-alueen sekvenssit ovat erilaiset ja ovat sellaiset, että heterodimeerinen vuorovaikutus mainittujen ensimmäisen ja toisen CH₃-alueen välillä on voimakkaampi kuin kukin mainittujen ensimmäisen ja toisen CH₃-alueen homodimeerisistä vuorovaikutuksista, ja jossa
15 mainittu ensimmäinen täyspitkä raskasketju sitoutuu ensimmäisen epitooppin ja mainittu toinen täyspitkä raskasketju sitoutuu toiseen epitooppiin, jossa mainitut ensimmäinen ja toinen epitooppi ovat erilaiset.

20 20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, joka käsittää edelleen minkä tahansa patenttivaatimuksen 2–13 ominaispiirteet.

21. Ekspressiovektori, joka käsittää missä tahansa patenttivaatimuksessa 19–20 eriteltyt nukleiinihappokonstruktit.

22. Isäntäsolu, joka käsittää missä tahansa patenttivaatimuksessa 19–20 eriteltyt nukleiinihappokonstruktit.

25 23. Bispesifinen vasta-aine, joka saadaan tai voidaan saada minkä tahansa patenttivaatimuksen 1–17, 19 tai 20 mukaisella menetelmällä.

24. Bispesifinen vasta-aine, joka käsittää ensimmäisen polypeptidin, joka käsittää ensimmäisen täyspitkän vasta-aineraskasketjun, joka käsittää ensimmäisen Fc-alueen, joka käsittää ensimmäisen CH₃-alueen, ja toisen polypeptidin,
30 joka käsittää toisen Fc-alueen, joka käsittää toisen täyspitkän vasta-aineraskasketjun, joka käsittää toisen CH₃-alueen,

jossa mainittu ensimmäinen raskasketju sitoo ensimmäisen epitoopin ja mainittu toinen raskasketju sitoo toisen epitoopin, jossa mainitut ensimmäinen ja toinen epitooppi ovat erilaiset, ja jossa mainittujen ensimmäisen ja toisen CH₃-
35 alueen sekvenssit ovat erilaiset ja ovat sellaiset, että heterodimeerinen vuorovaikutus mainittujen ensimmäisen ja toisen CH₃-alueen välillä on voimakkaampi kuin

kukin mainittujen ensimmäisen ja toisen CH3-alueen homodimeerisistä vuorovai-
kutuksista, ja

a) jossa mainittu ensimmäinen CH3-alue käsittää Phe:n kohdassa 405
ja Arg:n kohdassa 409 EU-numeroinnin mukaisesti ja Cys-Pro-Pro-Cys -sekvenssin
5 ydinsarana-alueella, ja

b) jossa mainittu toinen CH3-alue käsittää Leu:n kohdassa 405 ja Lys:n
kohdassa 409 EU-numeroinnin mukaisesti ja Cys-Pro-Pro-Cys -sekvenssin ydinsa-
rana-alueella.

25. Patenttivaatimuksen 23 tai 24 mukainen bispesifinen vasta-aine,
10 jossa ensimmäinen Fc-alue on isotyyppiä, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu jou-
kosta IgG1, IgG2, IgG3 ja IgG4, ja jossa toinen Fc-alue on isotyyppiä, joka valitaan
ryhmästä, joka koostuu joukosta IgG1, IgG2, IgG3 ja IgG4.

26. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 23–25 mukainen bispesifinen
vasta-aine, jossa sekä mainittu ensimmäinen että toinen Fc-alue ovat IgG1-isotyypp-
15 piä.

27. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 23–26 mukainen bispesifinen
vasta-aine, jossa mainitulla ensimmäisellä CH3-alueella ei ole enempää kuin yksi
aminohapposubstituutio ja toisella CH3-alueella ei ole enempää kuin yksi amino-
happosubstituutio suhteessa luonnonvaraisiin CH3-alueisiin.

28. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 23–27 mukainen bispesifinen
20 vasta-aine, jossa mainitut ensimmäinen ja toinen CH3-alue, erikseen määriteltäviä
mutaatioita lukuun ottamatta, käsittävät SEQ I D nro 1:ssä esitetyn sekvenssin.

29. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 23–28 mukainen bispesifinen
vasta-aine, jossa mainitut ensimmäinen ja toinen täyspitkä raskasketju, erikseen
25 määriteltäviä mutaatioita lukuun ottamatta, ovat ihmisen tai humanisoidusta vasta-
aineesta.

30. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 23–29 mukainen bispesifinen
vasta-aine, joka käsittää kaksi täyspitkää kevytketjua.

31. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 23–30 mukainen bispesifinen
30 vasta-aine, jossa mainittu ensimmäinen ja/tai mainittu toinen polypeptidi käsittää
mutaation, joka poistaa akseptoripaikan Asn-linkitettyä glykosylaatiota varten.

32. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 23–31 mukainen bispesifinen
vasta-aine, jossa mainittu ensimmäinen ja/tai toinen polypeptidi konjugoidaan
lääkkeeseen, lääkkeen esimuotoon tai toksiniin tai sisältää akseptoriryhmän sitä
35 varten.

33. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 23–32 mukainen bispesifinen vasta-aine,

jossa mainittu ensimmäinen ja/tai mainittu toinen epitooppi sijaitsee kasvainsolulla;

5 jossa mainittu ensimmäinen tai mainittu toinen epitooppi sijaitsee kasvainsolulla ja toinen epitoopeista sijaitsee efektorisolulla;

jossa mainittu ensimmäinen tai toinen epitooppi sijaitsee T-solulla, kuten T-solulla ekspressoidulla CD3:lla;

10 jossa ensimmäinen raskasketju ja toinen raskasketju sitoutuvat eri epitooppeihin samalla kasvainsolulla; tai

jossa ensimmäinen raskasketju sitoutuu epitooppiin kasvainsolulla, ja toinen raskasketjuista on epäolennaisesta tai inaktiivisesta vasta-aineesta ilman olennaista in vivo -sitoutumisaktiiviteettia aiottua sovellusta varten.

34. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 23–33 mukainen bispesifinen
15 vasta-aine, jossa mainittu ensimmäinen ja toinen epitooppi sijaitsevat kasvainsolulla ja jossa bispesifisellä vasta-aineella on sitoutumisspesifisyys kohteelle, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu joukosta: erbB1 (EGFR), erbB2 (HER2), erbB3, erbB4, MUC-1, CD19, CD20, CD4, CD38, CD138, CXCR5, c-Met, HERV-vaippaproteiini, periostiini, Bigh3, SPARC, BCR, CD79, CD37, EGFRvIII, L1-CAM, AXL, kudostekijä (TF), CD74, EpCAM ja MRP3.
20

35. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 23–33 mukainen bispesifinen vasta-aine, jossa mainittu ensimmäinen ja toinen epitooppi sijaitsevat kasvainsolulla ja jossa mainitulla bispesifisellä vasta-aineella on sitoutumisspesifisyys kohdeyhdistelmälle, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu joukosta: erbB1 + erbB2,
25 erbB2 + erbB3, erbB1 + erbB3, CD19 + CD20, CD38 + CD34, CD4 + CXCR5, CD38 + RANKL, CD38 + CXCR4, CD20 + CXCR4, CD20 + CCR7, CD20 + CXCR5, CD20 + RANKL, erbB2 + AXL, erbB1 + cMet, erbB2 + c-Met, erbB2 + EpCAM, c-Met + AXL, c-Met + TF, CD38 + CD20, CD38 + CD138.

36. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 23–33 mukainen bispesifinen
30 vasta-aine, jossa mainittu ensimmäinen tai toinen epitooppi sijaitsee kasvainsolulla ja toinen epitoopeista sijaitsee efektorisolulla, jossa bispesifisellä vasta-aineella on sitoutumisspesifisyys kohteelle, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu joukosta: FcγRI (CD64), FcγRIII (CD16), CD3, CD89, CD32a, FcεRI.

37. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 23–33 mukainen bispesifinen
35 vasta-aine, jolla on sitoutumisspesifisyys kohdeyhdistelmälle, joka valitaan joukosta: CD3 + HER2, CD3 + CD20, IL-12 + IL18, IL-1a + IL-1b, VEGF + EGFR, EpCAM

+ CD3, GD2 + CD3, GD3 + CD3, HER2 + CD64, EGFR + CD64, CD30 + CD16, NG2 + CD28, HER2 + HER3, CD20 + CD28, HER2 + CD16, Bcl2 + CD3, CD19 + CD3, CEA + CD3, EGFR + CD3, IgE + CD3, EphA2 + CD3, CD33 + CD3, MCSP + CD3, PSMA + CD3, TF + CD3, CD19 + CD16, CD19 + CD16a, CD30 + CD16a, CEA + HSG, CD20 + HSG,
 5 MUC1 + HSG, CD20 + CD22, HLA-DR + CD79, PDGFR + VEGF, IL17a + IL23, CD32b + CD25, CD20 + CD38, HER2 + AXL, CD89 + HLA luokka II, CD38+CD138, TF + cMet, Her2 + EpCAM, HER2 + HER2, EGFR + EGFR, EGFR + c-Met, c-Met + G-proteiiniin kytkettyjen reseptorien ei-sitova osa ja yhdistelmät.

38. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 23–37 mukainen bispesifinen
 10 vasta-aine käytettäväksi lääkkeenä.

39. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää minkä tahansa patenttivaatimuksen 23–37 mukaisen bispesifisen vasta-aineen ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen.