



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2922872 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.01.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.10.10
(86)	European Application Nr.	13856592.4
(86)	European Filing Date	2013.11.21
(87)	The European Application's Publication Date	2015.09.30
(30)	Priority	2012.11.21, US, 201261728912 P 2013.03.14, US, 201361782550 P 2013.04.08, US, 201361809541 P 2013.08.12, US, 201361864717 P 2013.10.18, US, 201361892797 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
(73)	Designated Extension States: Proprietor	BA ME Janssen Biotech, Inc., 800/850 Ridgeview Drive, Horsham, PA 19044, USA
(72)	Inventor	CHIU, Mark, 1400 McKean Road, Spring House Pennsylvania 19477, USA MOORES, Sheri, 1400 McKean Road, Spring House Pennsylvania 19477, USA NEIJSSSEN, Joost, Yalelaan 60, 3854 Utrecht, Nederland PARREN, Paul, Yalelaan 60, 3854 Utrecht, Nederland SCHUURMAN, Janine, Yalelaan 60, 3854 Utrecht, Nederland
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	BISPECIFIC EGFR/C-MET ANTIBODIES
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/042026, WO-A2-2004/056847, WO-A2-2014/081944, US-A1- 2011 091 372, WO- A2-02/100348, US-A1- 2011 097 262, US-A1- 2010 254 989, CHRISTOPH SPIESS ET AL:

"Bispecific antibodies with natural architecture produced by co-culture of bacteria expressing two distinct half-antibodies", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 31, no. 8, 7 July 2013 (2013-07-07), pages 753-758, XP55127867, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt.2621, WO-A1-2013/055404, WO-A2-2011/110642, US-A1- 2005 118 643, WO-A2-2011/131746

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. Isolert bispesifikke, epidermal vekstfaktor reseptor (EGFR)/
hepatocyt tvækstfaktorreseptor (c-Met) antistoff, omfattende:
 - a. en første tungkjede (HC1) omfattende et HC1-kjede konstant domene 3 (HC1 CH3) og en HC1-kjede variabel region 1 (VH1);
 - b. en andre tungkjede (HC2) omfattende et HC2-kjede konstant domene 3 (HC2 CH3) og en HC2-kjede variabel region 2 (VH2);
 - c. en første lettkjede (LC1) omfattende en lettkjede variabel region 1 (VL1); og
 - d. en andre lettkjede (LC2) omfattende en lettkjede variabel region 2 (VL2), hvori VH1-kjeden og VL1-kjeden går inn i par for å danne et første antigenbindingssted som spesifikt binder EGFR, VH2 kjeden og VL2-kjeden går in i par for å danne et første antigenbindingssted som spesifikt binder c-Met, HC1-kjeden omfatter i det minste en substitusjon i HC1 CH3-domenet og HC2-kjeden omfatter i det minste en substitusjon i HC2 CH3-domenet, og substitusjonen i HC1 CH3-domenet og substitusjonen i HC2 CH3-domenet forekommer ved forskjellige aminosyreresiduposisjoner, når residunummerering er i henhold til EU-indeksen,
- hvor i VH1-kjeden, VL1-kjeden, VH2-kjeden og VL2-kjeden henholdsvis omfatter aminosyresekvenser av SEQ ID NOs: 189, 190, 193 og 194
2. Isolert bispesifikt antistoff ifølge krav 1 hvori:
 - a. HC1-kjeden, LC1-kjeden, HC2-kjeden og LC2-kjeden henholdsvis omfatter aminosyresekvenser av SEQ ID NOs: 199,200, 201 og 202, eventuelt som har en C-terminal lysin fjernet fra HC1-kjeden, HC2-kjeden, eller både HC1-kjeden og HC2-kjeden; og/eller
 - b. antistoffet hemmer fosforylering av ekstracellulære signalrelaterte kinaser 1 og 2 (ERK1/2) i NCI-H292, NCI-H1975 eller SKMES-1 cellelinje med en IC_{50} verdi som er minst 10 ganger mindre, minst 20 ganger mindre, minst 30 ganger mindre, minst 40 ganger mindre, minst 50 ganger mindre, minst 60 ganger mindre sammenlignet med IC_{50} verdien av hemming av fosforylering av ERK1/2-kinaser i NCI-H292, NCI-H1975 eller SKMES-1 cellelinjer med en blanding av en kontroll-monovalent EGFR antistoff omfattende en tungkjede (HC3) og en lettkjede 3 (LC3) og et monovalent c-Met kontrollantistoff som omfatter en tungkjede 4 (HC4) og en lettkjede 4 (LC4) hvori HC3-kjeden og HC1-kjeden, LC3-kjeden og LC1-kjeden, HC4-

kjeden og HC2-kjeden, og LC4-kjeden og LC2-kjeden har, henholdsvis, identiske aminosyresekvenser, og

fosforylering av ERK1/2-kinase måles i helcellelysater av «sandwich»-immunoanalyse ved bruk av et anti-fosfo ERK1/2-kinase antistoff som fangstantistoff og et antistoff som binder til ikke-fosforylert ERK1/2-kinase konjugert med en elektrokjemiluminescerende forbindelse som deteksjonsantistoff, eventuelt hvor:

- i. antistoffet hemmer fosforylering av ERK1/2-kinase med en IC_{50} verdi på 2×10^{-9} M eller mindre, 1×10^{-9} M eller mindre, 1×10^{-10} M eller mindre; og/eller
- ii. ERK1-kinase fosforyleres ved residuer Thr202 og Thr204, og ERK2-kinase fosforyleres ved residuer Thr185 og Thr197; og/eller
- iii. HC1-kjeden, LC1-kjeden, HC2-kjeden og LC2-kjeden er kodet av syntetiske polynukleotider som henholdsvis omfatter sekvensen av SEQ ID NOs: 205, 206, 207 og 208 og/eller;
- c. antistoffet hemmer fosforylering av proteinkinase B (AKT) ved Ser473 i NCI-H1975 cellelinje med en IC_{50} verdi som er minst 70 ganger mindre sammenlignet med IC_{50} verdien av hemming av fosforylering av AKT-proteinkinase ved Ser473 i NCI-H1975 cellelinje med blandingen av kontroll monovalent EGFR-antistoff som omfatter HC3-kjeden og LC3-kjeden og kontroll monovalent c-Met antistoff som omfatter HC4-kjeden og LC4-kjeden, hvori HC3-kjeden og HC1-kjeden, LC3-kjeden og LC1-kjeden, HC4-kjeden og HC2-kjeden, og LC4-kjeden og LC2-kjeden har, henholdsvis, identiske aminosyresekvenser, og fosforylering av AKT-proteinkinase ved Ser473 måles i helcellelysater av «sandwich»-immunoanalyse ved bruk av et antistoff som binder til ufosforylert og fosforylert AKT-proteinkinase som fangstantistoff og et anti-fosfo-AKT-proteinkinase Ser473 antistoff konjugert med en elektrokjemiluminescerende forbindelse som deteksjonsantistoff, eventuelt hvori antistoffet hemmer fosforylering av AKT-proteinkinase ved Ser473 med en IC_{50} verdi på 1×10^{-9} M eller mindre; og/eller
- d. antistoffet hemmer fosforylering av AKT-proteinkinase ved Thr308 i NCI-H1975 cellelinje med en IC_{50} verdi som er minst 100 ganger

- mindre sammenlignet med IC₅₀ verdien av hemming av fosforylering av AKT-proteinkinase ved Thr308 i NCI-H1975 cellelinje med blandingen av kontroll monovalent EGFR-antistoff som omfatter HC3-kjeden og LC3-kjeden og kontroll monovalent c-Met antistoff som omfatter HC4-kjeden og LC4-kjeden, hvori
- HC3-kjeden og HC1-kjeden, LC3-kjeden og LC1-kjeden, HC4-kjeden og HC2-kjeden, og LC4-kjeden og LC2-kjeden har, henholdsvis, identiske aminosyresekvenser, og fosforylering av AKT-proteinkinase ved Thr308 måles i helcellelysater av «sandwich»-immunoanalyse ved bruk av et antistoff som binder til ufosforylert og fosforylert AKT-proteinkinase som fangstantistoff og et anti-fosfo-AKT-proteinkinase Thr308 antistoff konjugert med en elektrokjemiluminescerende forbindelse som deteksjonsantistoff, eventuelt hvori antistoffet hemmer fosforylering av AKT-proteinkinase ved Thr308 med en IC₅₀ verdi på 1×10^{-9} M eller mindre; og/eller
- e. det bispesifikke antistoffet binder EGFR og har aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 73 ved EGFR-residuer K489, I491, K467 og S492 og c-Met ved residuer PEFRDSYPIKYVHAF (SEQ ID NO: 238) og FAQSKPDSAEPMDRSA (SEQ ID NO: 239); og / eller
- f. antistoffet hemmer vekst av NCI-H292 eller NCI-H1975-celler med en IC₅₀-verdi som er minst 300 ganger mindre, minst 400 ganger mindre, minst 500 ganger mindre, minst 600 ganger mindre, minst 700 -ganger mindre eller minst 800 ganger mindre sammenlignet med IC₅₀-verdien av hemming av vekst av NCI-H292 eller NCI-H1975-celler med cetuximab når NCI H292 eller NCI-H1975-celler dyrkes under lave bindingsbetingelser; og / eller
- g. antistoffet hemmer vekst av HGF-uttrykkende SKMES-1 celletumor i SCID Beige-mus med en prosent (%) T/C verdi på minst 500 ganger mindre på dag 36 sammenlignet med cetuximab, når det bispesifikke antistoffet og cetuximab administreres ved 20 mg/kg dose; og/eller;
- h. antistoffet nøytraliserer EGFR og c-Met-signalerings.
3. Bispespesifikt antistoff ifølge krav 1 eller krav 2, hvor HC1-kjeden og HC2-kjeden er av IgG1, IgG2, IgG3 eller IgG4 isotype, for eksempel hvori HC1-kjeden og HC2-kjeden er av IgG1 isotype; eventuelt hvor HC1 CH3-domenet omfatter minst en, to, tre, fire, fem, seks, syv eller åtte substitusjoner og HC2 CH3-domenet omfatter minst en, to, tre, fire, fem, seks, syv eller åtte

substitusjoner i residuposisjoner 350, 366, 368, 370, 399, 405, 407 eller 409, når residunummerering er i henhold til EU-indeksen, for eksempel

- a. hvori HC1 CH3-domenet omfatter minst en, to, tre eller fire substitusjoner og HC2 CH3 omfatter minst en, to, tre eller fire substitusjoner ved residuposisjoner 350, 370, 405 eller 409;
 - b. hvori HC1 CH3-domenet omfatter minst en substitusjon og HC2 CH3-domenet omfatter minst en substitusjon ved residuposisjoner 405 eller 409;
 - c. hvori HC1 CH3-domenet omfatter en K409R- eller F405L-substitusjon og HC2 CH3-domnenet omfatter en K409R- eller F405L-substitusjon; eller
 - d. hvori HC1 CH3-domenet omfatter F405L-substitusjonen og HC2 CH3-domenet omfatter K409R-substitusjonen.
4. Bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, videre omfattende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 eller 15 konservative aminosyresubstitusjoner i HC1-kjeden, LC1-kjeden, HC2-kjeden eller LC2-kjeden, eventuelt omfattende en substitusjon M252Y/S254T/T256E i HC1-kjeden og/eller HC2-kjeden, hvor residunummerering er i henhold til EU-indeksen.
5. Bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor antistoffet har en biantennær glykan-struktur med et fukoseinnhold på mellom 1% og 15%.
6. Isolert syntetisk polynukleotid som koder for HC1-kjeden, HC2-kjeden, LC1-kjeden og/eller LC2-kjeden av det bispesifikke antistoff ifølge krav 1, hvori HC1-kjeden, HC2-kjeden, LC1-kjeden og LC2-kjeden omfatter henholdsvis aminosyresekvensene av SEQ ID NOs: 199, 200, 201 og 202, for eksempel polynukleotidsekvensen av SEQ ID NO: 205, 206, 207 eller 208.
7. Vektor omfattende polynukleotidet ifølge krav 6.
8. Isolert vertscelle som omfatter en vektor ifølge krav 7.
9. Fremgangsmåte for fremstilling av det isolerte bispesifikke EGFR/c-Met-antistoffet ifølge krav 2(a), omfattende:

- 5 a. Kombinasjon av et isolert monospesifikt bivalent anti-EGFR-antistoff som omfatter to tunge kjeder av SEQ ID NO: 199 og to lette kjeder av SEQ ID NO: 200 og av et isolert monospesifikt bivalent anti-c-Met-antistoff som omfatter to tunge kjeder av SEQ ID NO: 201 og to lette kjeder av SEQ ID NO: 202 i en blanding av cirka 1: 1 molarforhold;
- b. tilsetting av et reduksjonsmiddel i blandingen
- c. inkubasjon av blandingen nitti minutter til seks timer;
- d. fjerning av reduksjonsmiddelet; og
- 10 e. rensing av det bispesifikke EGFR/c-Met-antistoffet som omfatter en første tungkjede av SEQ ID NO: 199 og en andre tungkjede av SEQ ID NO: 201, en første lettkjede av SEQ ID NO: 200 og en andre lettkjede av SEQ ID NO: 202, hvori den første tungkjeden av SEQ ID NO: 199 kombinerer seg med den første lettkjeden av SEQ ID NO: 200 for å danne det første bindingsdomene som spesifikt binder EGFR, og den andre tungkjeden av SEQ ID NO: 201 kombinerer seg med den andre lettkjeden av SEQ ID NO: 202 for å danne det andre bindingsdomene som spesifikt binder c-Met,
- 15 eventuelt hvori:
- 20 i. reduksjonsmidlet er 2-merkaptoetanolamin (2-MEA), for eksempel til stede i en konsentrasjon på 25 mM til 75 mM, og
- ii. inkubasjonstrinnet utføres ved en temperatur på 25°C til 37°C.
10. Farmasøytisk sammensetning omfattende det bispesifikke antistoff ifølge et
- 25 hvilket som helst av kravene 1-5 og en farmasøytisk akseptabel bærer.
11. Bispesifikt antistoff ifølge krav 2(a) eller 2(b) for bruk i en fremgangsmåte for behandling av kreft, omfattende administrering av en terapeutisk effektiv mengde av det bispesifikke EGFR/c-Met-antistoff ifølge krav 2(a) eller 2(b)
- 30 til et individ med behov derav i en tid som er tilstrekkelig til å behandle kreften, eventuelt hvori:
- a. kreften er forbundet med en EGFR-aktiverende mutasjon, en EGFR-genamplifikasjon, økte nivåer av sirkulerende HGF, en c-Met-aktiverende mutasjon, en c-Met- genamplifikasjon eller en mutant KRAS, som for eksempel hvori:
- 35 i. EGFR-aktiverende mutasjon er G719A, G719X (X er hvilken som helst aminosyre), L861X (X er hvilken som helst

- aminosyre), L858R, E746K, L747S, E749Q, A750P, A755V, V765M, L858P eller T790M substitusjon, delesjon av E746-A750, delesjon av R748-P753, innsetting av Ala (A) mellom M766 og A767, innsetting av Ser, Val og Ala (SVA) mellom S768 og V769 og innsetting av Asn og Ser (NS) mellom P772 og H773, eventuelt hvori den EGFR-aktiverende mutasjonen er L858R, del(E476, A750) og/eller T790M substitusjon; eller
- ii. mutant KRAS har en G12V- eller G12C-substitusjon; eller
- iii. pasienten er resistent eller har utviklet resistens mot behandling med erlotinib, gefitinib, afatinib, CO-1686, AZD9192 eller cetuximab; eller
- iv. kreft er en epitelcellekreft, brystkreft, eggstokkreft, lungekreft, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), lungadenokarcinom, småcellet lungekreft, kolorektal kreft, anal kreft, prostatakreft, nyrekreft, blærekreft, hode og nakke kreft, orofarynkskreft, nese kreft, bukspyttkjertelkreft, hudkreft, oral kreft, tungekreft, spiserørskreft, vaginalkreft, livmorhalskreft, kreft i milten, testikkelkreft, magekreft, kreft i tymus, kolonkreft, skjoldbruskkreft, leverkreft, hepatocellulært karcinom (HCC) eller sporadisk eller arvelig papillær nyrecellekarsinom (PRCC);
- eller
- b. individet er homozygot for fenylalanin ved posisjon 158 av CD16 eller heterozygot for valin og fenynalanin ved posisjon 158 av CD16.
12. Bispesifikt antistoff for bruk ifølge krav 11(a)(iv), omfattende administrasjon av et andre terapeutisk middel, eventuelt hvori:
- a. det andre terapeutiske middel er et kjemoterapeutisk middel eller en målrettet anti-kreftterapi, som for eksempel hvori:
- i. det kjemoterapeutiske middel er cisplatin eller vinblastin; eller
- ii. det kjemoterapeutiske middel eller den målrettede anti-kreftterapi er en tyrosinkinaseinhibitor av EGFR, c-Met, HER2, HER3, HER4 eller VEGFR, eventuelt hvor tyrosinkinaseinhibitoren er erlotinib, gefitinib eller afatinib;
- eller
- b. det andre terapeutiske middel administreres samtidig, sekvensielt eller hver for seg.

13. *In vitro*-fremgangsmåte for å hemme vekst eller proliferasjon av celler som uttrykker EGFR og/eller c-Met, omfattende å sette cellene i kontakt med det bispesifikke antistoff ifølge krav 2(a) eller 2(b).
- 5 14. Bispesifikt antistoff ifølge krav 2(a) eller 2(b) for bruk i en fremgangsmåte for å inhibere vekst eller metastasering av EGFR og/eller c-Met-uttrykkende tumor- eller kreftceller i et individ omfattende administrasjon til individet av en effektiv mengde av det bispesifikke antistoff ifølge krav 2(a) eller 2(b) for
- 10 å hemme veksten eller metastasering av EGFR og/eller c-Met-uttrykkende tumor- eller kreftceller, eventuelt hvori EGFR og/eller c-Met- uttrykkende tumor er en epitelcellekreft, brystkreft, eggstokkreft, lungekreft, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), lungadenokarcinom, småcellet lungekreft, kolorektal kreft, anal kreft, prostatakreft, nyrekreft, blærekreft, hode og
- 15 nakke kreft, orofarynkskreft, nese kreft, bukspyttkjertelkreft, hudkreft, oral kreft, tungekreft, spiserørskreft, vaginalkreft, livmorhalskreft, kreft i milten, testikkelkreft, magekreft, kreft i tymus, kolonkreft, skjoldbruskkreft, leverkreft, hepatocellulært karcinom (HCC) eller sporadisk eller arvelig papillær nyrecellekarsinom (PRCC), som for eksempel hvori EGFR- og/eller
- 20 c-Met-uttrykkende tumor er forbundet med en EGFR-aktiverende mutasjon, en EGFR-genamplifikasjon, økte nivåer av sirkulerende HGF, en c-Met-aktiverende mutasjon, en c-Met- genamplifikasjon eller en mutant KRAS, som for eksempel hvori:
- a. Den EGFR-aktiverende mutasjonen er G719A, G719X (X er hvilken som helst aminosyre), L861X (X er hvilken som helst aminosyre),
- 25 L858R, E746K, L747S, E749Q, A750P, A755V, V765M, L858P eller T790M substitusjon, delesjon av E746-A750, delesjon av R748-P753, innsetting av Ala (A) mellom M766 og A767, innsetting av Ser, Val og Ala (SVA) mellom S768 og V769 og innsetting av Asn og Ser (NS) mellom P772 og H773;
- 30 eller
- b. mutant KRAS har en G12V- eller G12C-substitusjon.
15. Bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 for bruk i terapi, som for eksempel for bruk ved behandling av kreft, eventuelt hvor
- 35 kreft er en epitelcellekreft, brystkreft, eggstokkreft, lungekreft, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), lungadenokarcinom, småcellet lungekreft, kolorektal kreft, anal kreft, prostatakreft, nyrekreft, blærekreft, hode og nakke kreft, orofarynkskreft, nese kreft, bukspyttkjertelkreft, hudkreft, oral

kreft, tungekraft, spiserørskreft, vaginalkreft, livmorhalskreft, kreft i milten, testikkelkreft, magekreft, kreft i tymus, kolonkreft, skjoldbruskkreft, leverkreft, hepatocellulært karcinom (HCC) eller sporadisk eller arvelig papillær nyrecellekarsinom (PRCC).