



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3024851 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.05.09
(86)	European Application Nr.	14748461.2
(86)	European Filing Date	2014.07.25
(87)	The European Application's Publication Date	2016.06.01
(30)	Priority	2013.07.25, US, 201361858402 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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	CytomX Therapeutics, Inc., 151 Oyster Point Blvd, Suite 400, South San Francisco, CA 94080, US-USA
(72)	Inventor	IRVING, Bryan Allen, 108 Ware Road, Woodside California 94062, US-USA HOSTETTER, Daniel Robert, 1554 Rochester Way, Rocklin CA 95765, US-USA WONG, Chihong, 483 Anita Dr, Millbrae California 94030, US-USA LOWMAN, Henry Bernard, P.O. Box 2556, El Granada California 94018-2556, US-USA WEST, James William, 2886 NW Melville Drive, Bend Oregon 97703, US-USA LA PORTE, Sherry Lynn, P.O. Box 31894, San Francisco California 94131, US-USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	MULTISPECIFIC ANTIBODIES, MULTISPECIFIC ACTIVATABLE ANTIBODIES AND METHODS OF USING THE SAME
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A2-2013/163631, WO-A1-2013/192546, DONALDSON JOSHUA M ET AL: "Design and development of masked therapeutic antibodies to limit off-target effects: application to anti-EGFR antibodies", CANCER BIOLOGY & THERAPY, LANDES BIOSCIENCE, US, vol. 8, no. 22, 1 November 2009 (2009-11-01), pages 2147-2152, XP009135774, ISSN: 1538-4047, WO-A2-2010/081173, US-A1- 2013 150 558, WO-A2-2013/192550, WO-A2-2010/037838, REUSCH U ET AL: "Anti-CD3 x anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) bispecific antibody redirects T-cell cytolytic activity to EGFR-positive cancers in vitro and in an animal model", CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 12, no. 1, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 183-190, XP003017842, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1855, WO-A1-2013/128194, WO-A2-2014/107599
------	-------------------	--

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. Flerspesifikt aktiverbart antistoff som i en aktivert tilstand binder to eller flere mål, eller to eller flere epitoper eller en kombinasjon derav, idet det flerspesifikke aktiverbare antistoffet omfatter:

5 minst ett antistoff (AB1) som spesifikt binder et første mål eller epitop, hvori AB1 omfatter et IgG-antistoff som omfatter en tung kjede og en lett kjede;

minst ett scFv (AB2) som spesifikt binder et andre mål eller epitop, hvori en AB2 er fusjonert til aminoenden til hver tunge kjede av AB1;

10 minst én første maskeringsdel (MM1) koblet til AB1 som hemmer bindingen av AB1 til målet sitt når det flerspesifikke aktiverbare antistoffet er i en uspaltet tilstand;

minst én første spaltbar del (CM1) koblet til AB1, hvori CM1 er et polypeptid som fungerer som et substrat for en første protease, og hvori CM1 er bundet til MM1;

minst én andre maskeringsdel (MM2) koblet til AB2 som hemmer bindingen av AB2 til målet sitt når det flerspesifikke aktiverbare antistoffet er i en uspaltet tilstand; og

15 minst én andre spaltbar del (CM2) koblet til AB2, hvori CM2 er et polypeptid som fungerer som et substrat for en andre protease, og hvori CM2 er bundet til MM2.

2. Det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge krav 1, hvori MM1 har en likevektdissosiasjonkonstant for binding til AB1 som er større enn
20 likevektdissosiasjonskonstanten for AB1 til målet eller epitopen sin, hvori CM1 er posisjonert i det aktiverbare antistoffet slik at, i en uspaltet tilstand, forstyrrer MM1 spesifikk binding av AB1 til det første målet eller den første epitopen, hvori MM1 ikke forstyrrer eller konkurrerer med AB1 for binding til det første målet når det flerspesifikke aktiverbare antistoffet er i en spaltet tilstand, hvori MM1-polypeptidsekvensen er forskjellig fra den til det første målet, hvori MM1-
25 polypeptidsekvensen ikke er mer enn 50 % identisk med en naturlig bindingspartner av AB1, og/eller hvori MM1 er et polypeptid med ikke mer enn 40 aminosyrer i lengde.

3. Det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge ett av kravene 1-2, hvori MM2 har en likevektdissosiasjonkonstant for binding til AB2 som er større enn
30 likevektdissosiasjonskonstanten for AB2 til målet eller epitopen sin, hvori CM2 er posisjonert i det aktiverbare antistoffet slik at, i en uspaltet tilstand, forstyrrer MM2 spesifikk binding av AB2 til det andre målet eller den andre epitopen, hvori MM2 ikke forstyrrer eller konkurrerer med AB2 for binding til det andre målet når det flerspesifikke aktiverbare antistoffet er i en spaltet tilstand, hvori MM2-polypeptidsekvensen er forskjellig fra den til det andre målet, hvori MM2-

polypeptidsekvensen ikke er mer enn 50 % identisk med en naturlig bindingspartner av AB2, og/eller hvori MM2 er et polypeptid med ikke mer enn 40 aminosyrer i lengde.

4. Det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge ett av kravene 1-3, hvori proteasen som spalter CM1 er ko-lokalisert med det første målet eller epitopen i et vev, og hvori proteasen spalter CM1 i det flerspesifikke aktiverbare antistoffet når det flerspesifikke aktiverbare antistoffet eksponeres for proteasen.

5. Det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge ett av kravene 1-4, hvori minst en del av det flerspesifikke aktiverbare antistoffet i uspaltet tilstand har strukturarrangementet fra N-enden til C-enden som følger: MM1-CM1-AB1 eller AB1-CM1-MM1.

6. Det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge ett av kravene 1-5, hvori det flerspesifikke aktiverbare antistoffet omfatter:

et bindeleddpeptid mellom MM1 og CM1; eller

et bindeleddpeptid mellom CM1 og AB1; eller

et første bindeleddpeptid (LP1) og et andre bindeleddpeptid (LP2), hvori det flerspesifikke aktiverbare antistoffet i uspaltet tilstand har strukturarrangementet fra N-enden til C-enden som følger: MM1-LP1-CM1-LP2-AB1 eller AB1-LP2-CM1-LP1-MM1, eventuelt hvori de to bindeleddpeptidene ikke trenger å være identiske med hverandre, eventuelt hvori hver av LP1 og LP2 er et peptid med ca. 1 til 20 aminosyrer i lengde.

7. Det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge ett av kravene 1-6, hvori CM1 er et substrat for en protease valgt fra proteasene oppført i tabell 3, og/eller hvori CM1 er et polypeptid med opptil 15 aminosyrer i lengde.

8. Det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge ett av kravene 1-7, hvori CM2 er et substrat for en protease valgt fra proteasene oppført i tabell 3, og/eller hvori CM2 er et polypeptid med ikke mer enn 15 aminosyrer i lengde.

9. Det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge ett av kravene 1 til 8, hvori den andre proteasen er ko-lokalisert med det andre målet eller epitopen i et vev, og hvori den andre proteasen spalter CM2 i det flerspesifikke aktiverbare antistoffet når det flerspesifikke aktiverbare antistoffet eksponeres for den andre proteasen, eventuelt:

hvor den første proteasen og den andre proteasen er ko-lokalisert med det første målet eller epitopen og det andre målet eller epitopen i et vev; og/eller

hvor den første proteasen og den andre proteasen er den samme proteasen, eventuelt hvor CM1 og CM2 er forskjellige substrater for den samme proteasen, eventuelt hvor proteasen
5 er valgt fra gruppen som består av de som er vist i tabell 3; eller

den første proteasen og den andre proteasen er forskjellige proteaser, eventuelt hvor den første proteasen og den andre proteasen er forskjellige proteaser valgt fra gruppen som består av de som er vist i tabell 3.

10 10. Det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge ett av kravene 1-9, hvor AB1 er et målrettende antistoff.

11. Det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge ett av kravene 1-10, hvor AB2 er:
en immuneffektorcelleinnngripende scFv;
15 et leukocytinngripende scFv;
et T-celleinnngripende scFv;
et NK-celleinnngripende scFv;
et makrofaginngripende scFv; eller
et mononukleærcelleinnngripende scFv.

20 12. Det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge ett av kravene 1-11, hvor AB2 er et anti-CD3-epsilon-scFv eller et anti-CTLA-4-scFv, eventuelt hvor anti-CD3-epsilon-scFv-et avledes fra OKT3.

25 13. Det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge ett av kravene 1-12, hvor AB1 er eller avledes fra et antistoff som binder til et mål valgt fra gruppen av mål i tabell 1, eller

AB1 er eller avledes fra et anti-Jagged antistoff eller et anti-EGFR-antistoff, eller
AB1 omfatter minst én del av en aminosyresekvens vist i tabell 7, eller

30 AB1 er eller avledes fra et anti- Jagged antistoff eller et anti-EGFR-antistoff og hvor AB2 er eller avledes fra et anti-CD3-epsilon scFv eller et anti-CTLA-4-scFv, eller

det flerspesifikke aktiverbare antistoffet omfatter minst en del av en aminosyresekvens som fremsatt i SEQ ID NO: 292, 294, 300, 304, 306, 308, 310, 336 eller enhver kombinasjon derav.

14. Det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge ett av kravene 1-9, hvori AB1 binder et første mål og AB2 binder et andre mål, og hvori det første målet og det andre målet er forskjellige, eller hvori AB 1 binder en første epitop og AB2 binder en andre epitop, eventuelt
5 hvori den første epitopen og den andre epitopen er på det samme målet eller på forskjellige mål.
15. Isolert nukleinsyremolekyl som koder for det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge krav 1.
- 10 16. Vektor som omfatter det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav 15.
17. Fremgangsmåte for fremstilling av et flerspesifikt aktiverbart antistoff ved dyrking av en celle under forhold som fører til ekspresjon av det flerspesifikke aktiverbare antistoffet, hvori cellen omfatter nukleinsyremolekylet ifølge krav 15.
- 15 18. Det flerspesifikke antistoffet ifølge ett av kravene 1-14, som omfatter et middel konjugert til antistoffet, eventuelt hvori midlet er et terapeutisk middel, et antineoplastisk middel, et toksin eller et fragment derav, en detekterbar del eller et diagnostisk middel, eventuelt hvori midlet er konjugert til antistoffet via et bindeledd, eventuelt hvori bindeleddet er et spaltbart bindeledd
20 eller et uspaltbart bindeledd.
19. Fremgangsmåte for fremstilling av det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge krav 1 som i en aktivert tilstand binder to eller flere mål, eller to eller flere epitoper eller en kombinasjon derav, idet fremgangsmåten omfatter:
- 25 (a) å dyrke en celle som omfatter en nukleinsyrekonstruksjon som koder for det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge krav 1 under forhold som fører til ekspresjon av det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge krav 1, og
(b) å utvinne det aktiverbare antistoffet.
- 30 20. Det flerspesifikke aktiverbare antistoffet ifølge ett av kravene 1-14 eller 18, eller det flerspesifikke antistoffet fremstilt av fremgangsmåten ifølge krav 17 eller 19, til anvendelse for å lindre et symptom på en klinisk indikasjon forbundet med en forstyrrelse hos et individ, hvori antistoffet administreres til et individ med behov derav i en mengde tilstrekkelig til å lindre symptomet på den kliniske indikasjonen forbundet med forstyrrelsen, eventuelt hvori individet

er et menneske, eventuelt hvori forstyrrelsen er kreft.