



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3027651 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 33/24 (2019.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.06.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.02.27
(86)	European Application Nr.	14752705.5
(86)	European Filing Date	2014.07.31
(87)	The European Application's Publication Date	2016.06.08
(30)	Priority	2013.08.01, US, 201361861198 P 2013.11.08, US, 201361901732 P 2014.01.30, US, 201461933632 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	Five Prime Therapeutics, Inc., 111 Oyster Point Boulevard, South San Francisco, CA 94080, USA
(72)	Inventor	HARDING, Thomas, Two Corporate Drive, South San FranciscoCalifornia 94080, USA PIERCE, Kristen, Two Corporate Drive, South San FranciscoCalifornia 94080, USA PATIL, Namrata, Two Corporate Drive, South San FranciscoCalifornia 94080, USA BRENNAN, Thomas, Two Corporate Drive, South San FranciscoCalifornia 94080, USA HAMBLETON, Julie, Two Corporate Drive, South San FranciscoCalifornia 94080, USA
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, 5230 ODENSE, Danmark

(54) Title **AFUCOSYLATED ANTI-FGFR2IIIB ANTIBODIES**

(56) References

Cited:

WO-A2-2010/054265

NAOKO YAMANE-OHNUKI ET AL.: "Production of therapeutic antibodies with controlled fucosylation", MABS, vol. 1, no. 3, June 2009 (2009-06), pages 230-236, XP002731447, RINPEI NIWA: "IgG subclass-independent improvement of antibody-dependent cellular cytotoxicity by fucose removal from Asn297-linked oligosaccharides", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, vol. 306, 22 September 2005 (2005-09-22), pages 151-160, XP002731448, DOI: 10.1016/j.jim.2005.08.009

Yoshino Masanori: "Keratinocyte growth factor receptor expression in normal colorectal epithelial cells and differentiated type of colorectal cancer", ONCOLOGY REPORTS, Vol. 13, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 247-252, XP55508840, Retrieved from the Internet:

URL: <https://www.spandidos-publications.com/or/13/2/247> [retrieved on 2018-09-21]

DIETMAR REUSCH ET AL: "Fc glycans of therapeutic antibodies as critical quality attributes", GLYCOBIOLOGY, vol. 25, no. 12, 11 August 2015 (2015-08-11), pages 1325-1334, XP055425665, US ISSN: 0959-6658, DOI: 10.1093/glycob/cwv065

LUCA PELLEGRINET ET AL: "Dll1- and Dll4-Mediated Notch Signaling Are Required for Homeostasis of Intestinal Stem Cells", GASTROENTEROLOGY, W.B. SAUNDERS CO, US, vol. 140, no. 4, 10 January 2011 (2011-01-10), pages 1230-1240.e7, XP028156890, ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1053/J.GASTRO.2011.01.005 [retrieved on 2011-01-14]

T. T. Junttila ET AL: "Superior In vivo Efficacy of Afucosylated Trastuzumab in the Treatment of HER2-Amplified Breast Cancer", Cancer research, vol. 70, no. 11, 1 June 2010 (2010-06-01), pages 4481-4489, XP055053914, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3704

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. Sammensetning omfattende et mangfold av anti-FGFR2IIIb-antistoffer, hvori hvert anti-FGFR2IIIb-antistoff omfatter tungkjede- og lettkjedevariable regioner, hvori den tungkjedevariable regionen omfatter:

(i) HVR-H1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 6;

(ii) HVR-H2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 7; og

(iii) HVR-H3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 8.

og den lettkjedevariable regionen omfatter:

(iv) HVR-L1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 9;

(v) HVR-L2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 10; og

(vi) HVR-L3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 11;

hvori minst 95 % av anti-FGFR2IIIb-antistoffene i sammensetningen er afukosylerte; for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft hos et individ, hvori kreften overuttrykker FGFR2IIIb.

2. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori det tungkjedevariable domenet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 4, eller hvori det lettkjedevariable domenet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 5 eller begge deler.

3. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori tungkjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 2, eller hvori lettkjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 3 eller begge deler.

4. Sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 3, hvori antistoffene er monoklonale antistoffer, kimære antistoffer eller humaniserte antistoffer.

5. Sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 4, hvori antistoffene mangler fukose ved Asn297.

6. Sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 5, hvori de afukosylerte antistoffene har forbedret ADCC-aktivitet *in vitro* sammenlignet med et

fukosylert anti-FGFR2IIIb-antistoff som har den samme aminosyresekvensen; og/eller hvori de afukosylerte antistoffene har forbedret affinitet for Fc-gamma RIIIA sammenlignet med et fukosylert anti-FGFR2IIIb-antistoff som har den samme aminosyresekvensen.

7. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 6, hvori de afukosylerte antistoffene har forbedret affinitet for Fc-gamma RIIIA sammenlignet med et fukosylert anti-FGFR2IIIb-antistoff som har den samme aminosyresekvensen og Fc-gamma RIIIA er valgt fra Fc-gamma RIIIA(V158) og Fc-gamma RIIIA(F158).

8. Sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 7, hvori de afukosylerte anti-FGFR2IIIb-antistoffene binder FGFR2IIIb, men ikke binder til FGFR2IIIc.

9. Sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 8, som har ikke-detekterbar fukosylering.

10. Sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 9, hvori sammensetningen er en farmasøytisk sammensetning videre omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer.

11. Sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 10, hvori kreften velges fra kreft i mage, bryst, eggstokker, livmorhule, bukspyttkjertel og spiserør.

12. Sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 11, hvori kreften ikke omfatter FGFR2-genforsterkning.

13. Sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 11, hvori kreften omfatter en FGFR2-genforsterkning.

14. Sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 13, hvori behandlingen videre omfatter administrering av minst ett ytterligere terapeutisk middel valgt fra et platinamiddel, paklitaksel, ABRAXANE®, docetaksel, gemcitabin, capecitabin, irinotekan, epirubicin, FOLFOX, FOLFIRI, leukovorin, fluoruracil, mitomycin

C og doksorubicinhydroklorid.

15. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 14, hvori platinamidlet er valgt fra cisplatin, oksaliplatin og karboplatin, eller det ytterligere midlet er cisplatin og/eller 5-fluoruracil.

16. Fukosylert anti-FGFR2IIIb-antistoff som omfatter tungkjede- og lettkjedevariable regioner, hvori den tungkjedevariable regionen omfatter:

(i) HVR-H1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 6;

(ii) HVR-H2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 7; og

(iii) HVR-H3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 8.

og den lettkjedevariable regionen omfatter:

(iv) HVR-L1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 9;

(v) HVR-L2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 10; og

(vi) HVR-L3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 11,

for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft hos et individ, hvori kreften overuttrykker FGFR2IIIb.

17. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 16, hvori det tungkjedevariable domenet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 4, eller hvori det lettkjedevariable domenet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 5 eller begge deler.

18. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 16 eller 17, hvori tungkjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 2, eller hvori lettkjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 3 eller begge deler.