



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3074424 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/32 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.05.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2025.02.12
(86)	European Application Nr.	14866161.4
(86)	European Filing Date	2014.11.27
(87)	The European Application's Publication Date	2016.10.05
(30)	Priority	2013.11.27, US, 201361910026 P 2014.05.20, US, 201462000908 P 2014.06.06, US, 201462009125 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)	Proprietor	Zymeworks BC Inc., Suite 800 - 114 East 4th Avenue, Vancouver, BC V5T 1G4, Canada
(72)	Inventor	WEISSER, Nina E., Vancouver, BC V5T 1G4, Canada NG, Gordon Yiu Kon, Vancouver, BC V5T 1G4, Canada WICKMAN, Grant Raymond, Vancouver, BC V5T 1G4, Canada DIXIT, Surjit Bhimarao, Vancouver, BC V5T 1G4, Canada ESCOBAR-CABRERA, Eric, Vancouver, BC V5T 1G4, Canada SANCHES, Mario, Vancouver, BC V5T 1G4, Canada
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **BISPECIFIC ANTIGEN-BINDING CONSTRUCTS TARGETING HER2**

(56) References

Cited:

EP-A1- 2 719 706

WO-A1-2012/143523

WO-A1-2013/063702

WO-A1-2013/166604

WO-A1-2016/082044

US-A1- 2011 059 090

WO-A2-2009/134776

ROLAND KONTERMANN: "Dual targeting strategies with bispecific antibodies", MABS, LANDES
BIOSCIENCE, US, vol. 4, no. 2, March 2012 (2012-03-01), pages 182 - 197, XP009160769,
ISSN: 1942-0870, DOI: 10.4161/MABS.4.2.19000

BOHUA, L. ET AL.: "Bispecific antibody to ErbB2 overcomes trastuzumab resistance through
comprehensive blockade of ErbB2 heterodimerization", CANCER RESEARCH, vol. 73, no. 21,
17 September 2013 (2013-09-17), pages 6471 - 83, XP002726071

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. Antigenbindende konstruksjon omfattende

en første antigenbindende polypeptidkonstruksjon som enverdig og spesifikt binder et HER2 (human epidermal vekstfaktorreseptor 2)- ECD2 (ekstracellulært domene 2)-antigen på en HER2-uttrykkende celle og en andre antigenbindende polypeptidkonstruksjon som enverdig og spesifikt binder et HER2 ECD4 (ekstracellulært domene 4)-antigen på en HER2-uttrykkende celle, hvori:

i. den første antigenbindende polypeptidkonstruksjonen er et Fab og omfatter et første tungkjedevariabelt polypeptid VH1 omfattende VH til den ECD2-bindende polypeptidkonstruksjonen ifølge SEQ ID NO: 221 (v7091) og et første variabelt lett kjedepolypeptid VL1 omfattende VL til den ECD2-bindende polypeptidkonstruksjonen ifølge SEQ ID NO: 35 (v7091), og den andre antigenbindende polypeptidkonstruksjonen er et scFv og omfatter et andre variabelt tungkjedepolypeptid VH2 omfattende VH til den ECD4-bindende polypeptidkonstruksjonen ifølge SEQ ID NO: 305 (v7091) og et andre variabelt lett kjedepolypeptid VL2 omfattende VL til den ECD4-bindende polypeptidkonstruksjonen ifølge SEQ ID NO: 297 (v7091); eller

ii. den første antigenbindende polypeptidkonstruksjonen er et Fab og omfatter et første tungkjedevariabelt polypeptid VH1 omfattende VH til den ECD2-bindende polypeptidkonstruksjonen ifølge SEQ ID NO: 99 (v10000) og et første variabelt lett kjedepolypeptid VL1 omfattende VL til den ECD2-bindende polypeptidkonstruksjonen ifølge SEQ ID NO: 71 (v10000), og den andre antigenbindende polypeptidkonstruksjonen er et scFv og omfatter et andre variabelt tungkjedepolypeptid VH2 omfattende VH til den ECD4-bindende polypeptidkonstruksjonen ifølge SEQ ID NO: 305 (v10000) og et andre variabelt lett kjedepolypeptid VL2 omfattende VL til den ECD4-bindende polypeptidkonstruksjonen ifølge SEQ ID NO: 297 (v10000); og

første og andre bindeleddpolypeptider, hvori det første og det andre bindeleddpolypeptidet hver omfatter et immunglobulinhengselregionpolypeptid valgt fra en IgG1-, IgG2- eller IgG4-hengselregion, hvori det første bindeleddpolypeptidet er operativt koblet til den første antigenbindende polypeptidkonstruksjonen, og det andre bindeleddpolypeptidet er operativt koblet til den andre antigenbindende polypeptidkonstruksjonen,

hvori bindeleddpolypeptidene er kovalent koblet til hverandre,

og hvori bindeleddpolypeptidene er operativt koblet til en heterodimer Fc-region;

hvori den antigenbindende konstruksjonen har evnen til å mediere ADCC.

2. Den antigenbindende konstruksjonen ifølge krav 1, omfattende et lettkjedepolypeptid omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 33 og et tungkjedepolypeptid omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 219 og et tredje polypeptid omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 295.
3. Den antigenbindende konstruksjonen ifølge krav 1, omfattende et lettkjedepolypeptid omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 69 og et tungkjedepolypeptid omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 97 og et tredje polypeptid omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 295.
4. Den antigenbindende konstruksjonen ifølge krav 1 eller krav 2, hvori den første antigenbindende polypeptidkonstruksjonen blokkerer bindingen av pertuzumab til ECD2 med 50 % eller mer i en konkurrerende bindingsanalyse, og/eller det andre antigenbindende polypeptidet blokkerer bindingen av trastuzumab til ECD4 med 50 % eller mer i en konkurrerende bindingsanalyse.
5. Den antigenbindende konstruksjonen ifølge krav 1, hvori (i) den første antigenbindende polypeptidkonstruksjonen omfatter en aminosyresekvens minst 95 %, 96 %, 97 %, 98 % eller 99 % identisk med (a) den første antigenbindende polypeptidkonstruksjonen (v10000) omfattende SEQ ID NO: 97 (tungkjede) og SEQ ID NO: 69 (lettkjede) eller (b) den første antigenbindende polypeptidkonstruksjonen (v7091) omfattende SEQ ID NO: 219 (tungkjede) og SEQ ID NO: 33 (lettkjede), og (ii) den andre antigenbindende polypeptidkonstruksjonen omfatter en aminosyresekvens minst 95 %, 96 %, 97 %, 98 % eller 99 % identisk med SEQ ID NO: 295 (tungkjede).
6. Den antigenbindende konstruksjonen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den heterodimeriske Fc omfatter én eller flere modifikasjoner i minst én av CH3-sekvensene, eventuelt hvori den heterodimeriske Fc omfatter én eller flere modifikasjoner i minst én av CH3-sekvensene som fremmer dannelsen av en heterodimer med stabilitet sammenlignbar med en villtype homodimerisk Fc.
7. Den antigenbindende konstruksjonen ifølge et hvilket som helst foregående krav, omfattende

i. en heterodimerisk IgGI Fc omfattende modifikasjonene T350V_L351Y_F405A_Y407V i det første Fc-polypeptidet, og modifikasjonene T366I_N390R_K392M_T394W i det andre Fc-polypeptidet;

ii. en heterodimerisk IgGI Fc omfattende modifikasjonene L351Y_S400E_F405A_Y407V i det første Fc-polypeptidet, og modifikasjonene T350V_T366L_K392L_T394W i det andre Fc-polypeptidet;

iii. en heterodimerisk IgGI Fc som har modifikasjonene L351Y_F405A_Y407V i det første Fc-polypeptidet, og modifikasjonene T366L_K392M_T394W i det andre polypeptidet;

iv. en heterodimerisk IgGI Fc omfattende modifikasjonene L351Y_F405A_Y407V i det første Fc-polypeptidet, og modifikasjonene T366L_K392L_T394W i det andre Fc-polypeptidet;

v. en heterodimerisk IgGI Fc omfattende modifikasjonene T350V_L351Y_F405A_Y407V i det første Fc-polypeptidet, og modifikasjonene T350V_T366L_K392L_T394W i det andre Fc-polypeptidet;

vi. en heterodimerisk IgGI Fc omfattende modifikasjonene T350V_L351Y_F405A_Y407V i det første Fc-polypeptidet, og modifikasjonene T350V_T366L_K392M_T394W i det andre Fc-polypeptidet; eller

vii. et heterodimerisk IgGI Fc omfattende modifikasjonene T350V_L351Y_S400E_F405A_Y407V i det første Fc-polypeptidet, og modifikasjonene T350V_T366L_N390R_K392M_T394W i det andre Fc-polypeptidet,

i henhold til EU-nummerering sammenlignet med en villtype-homodimer Fc.

8. Den antigenbindende konstruksjonen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori CH2-domenet(ene) til den heterodimeriske Fc omfatter én eller flere modifikasjoner.

9. Den antigenbindende konstruksjonen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori:

a) den heterodimeriske Fc omfatter én eller flere modifikasjoner for å fremme selektiv binding av Fc-gammarereseptorer, og/eller

b) konstruksjonen er glykosylert, eventuelt hvori konstruksjonen er afukosylert og/eller

c) konstruksjonen konjugeres til et legemiddel, og eventuelt hvori legemidlet er maytansin (DM1), eller hvor konstruksjonen konjugeres til DM1 med et SMCC-bindeledd.

10. Farmasøytisk sammensetning omfattende den antigenbindende konstruksjonen ifølge et hvilket som helst foregående krav og en farmasøytisk bærer, eventuelt hvori den farmasøytiske

bæreren omfatter en buffer, en antioksidant, et molekyl med lav molekylvekt, et legemiddel, et protein, en aminosyre, et karbohydrat, et lipid, et chelateringsmiddel, en stabilisator eller en eksipiens.

5 **11.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i medisin omfattende den antigenbindende konstruksjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9.

10 **12.** Den antigenbindende konstruksjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft, hvori kreften er en HER2-uttrykkende (HER2+) tumor hos et individ.

15 **13.** Den antigenbindende konstruksjonen for anvendelse eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 12, hvori tumoren er kreft i bukspyttkjertelen, hode- og halskreft, lungekreft, magekreft, kolorektal kreft, brystkreft, nyrekreft, livmorhalskreft, eggstokkreft, endometriekreft, livmorkreft, ondartet melanom, kreft i svelget, blærekreft, munnkreft eller hudkreft, eventuelt hvori tumoren omfatter celler som uttrykker et gjennomsnitt på 10 000 eller flere kopier av HER2 per tumorcelle.

20 **14.** Den antigenbindende konstruksjonen for anvendelse eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 12 eller krav 13, hvori tumoren er HER2 1+, HER2 2+ eller HER2 3+ som bestemt ved immunhistokjemi (IHC), eventuelt hvori tumoren uttrykker HER2 på et nivå på 2+ eller lavere som bestemt med IHC.

25 **15.** Den antigenbindende konstruksjonen for anvendelse eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 12–14,

 a) hvori individet ikke tidligere er blitt behandlet med et anti-HER2-antistoff, eller

 b) hvori tumoren er resistent eller refraktær mot pertuzumab, trastuzumab og/eller TDM1, eller

30 c) hvori individet tidligere er blitt behandlet med pertuzumab, trastuzumab og/eller TDM1.

16. Den antigenbindende konstruksjonen for anvendelse eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 12–15, hvori administreringen gjøres ved injeksjon eller infusjon.

17. Den antigenbindende konstruksjonen for anvendelse eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 12–16, videre omfattende administrering til individet av et tilleggsmiddel, eventuelt et kjemoterapeutisk middel, og eventuelt hvori

- 5 i. tumoren er ikke-småcellet lungekreft, og tilleggsmidlet er én eller flere av cisplatin, karboplatin, paklitaksel, albuminbundet paklitaksel, docetaksel, gemcitabin, vinorelbin, irinotekan, etoposid, vinblastin eller pemetreksed;
- ii. tumoren er gastrisk eller magekreft, og tilleggsmidlet er ett eller flere av 5-fluoruracil (med eller uten folinsyre), kapecitabin, karboplatin, cisplatin, docetaksel, epirubicin, 10 irinotekan, oksaliplatin eller paklitaksel;
- iii. tumoren er kreft i bukspyttkjertelen, og tilleggsmidlet er én eller flere av gemcitabin, folfirinoks, abraksan eller 5-fluoruracil;
- iv. tumoren er en østrogen- og/eller progesteron-positiv brystkreft, og tilleggsmidlet er én eller flere av en kombinasjon av (a) doksorubicin og epirubicin, (b) en kombinasjon av 15 paklitaksel og docetaksel, eller (c) en kombinasjon av fluoruracil, syklofosamid og karboplatin;
- v. tumoren er hode- og halskreft, og tilleggsmidlet er én eller flere av paklitaksel, karboplatin, doksorubicin eller cisplatin; eller
- vi. tumoren er eggstokkreft og tilleggsmidlet er én eller flere av cisplatin, karboplatin eller et taksan slik som paklitaksel eller docetaksel.

20

18. Den antigenbindende konstruksjonen for anvendelse eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 12, hvori:

- tumoren omfatter en HER2 1+ human brystkanal ER+ (østrogenreseptor-positiv) karsinomcelle, en HER2 2+/3+ human ER+, HER2-amplifisert brystkarsinomcelle, eller en 25 HER2 0+/1+ human trippel negativ brystkarsinomcelle; eller

den antigenbindende konstruksjonen konjugeres til maytansin (DM1), og tumoren omfatter et HER2 0+ humant duktalt brystkarsinom (basal B, mesenkymallignende trippelnegativ) celle, en HER2 2+ ER+ brystkarsinom eller en HER2 0+ human metastatisk brystkarsinomcelle (ER-, HER2-amplifisert, luminal A, TN).

30

19. Fremgangsmåte for å detektere eller måle HER2 i en prøve omfattende å bringe prøven i kontakt med den antigenbindende konstruksjonen ifølge kravene 1–9 og detektere eller måle det bundne komplekset.

20. *In vitro*-fremgangsmåte for å drepe eller inhibere veksten av en HER2-uttrykkende tumorcelle omfattende å bringe cellen i kontakt med den antigenbindende konstruksjonen ifølge kravene 1–9.

5 **21.** Fremgangsmåten ifølge krav 20, hvori tumorcellen er en celle valgt fra bukspyttkjertel-tumorcellelinjer BxPC3, Capan-1, MiaPaca2; lungetumorcellelinjer Calu-3, NCI-H322; hode- og halstumorcellelinjer Detroit 562, SCC-25, FaDu; kolorektale tumorcellelinjer HT29, SNU-C2B; magetumorcellelinje NCI-N87; brysttumorcellelinjer MCF-7, MDAMB175, MDAMB361, MDA-MB-231, BT-20, JIMT-1, SkBr3, BT-474; livmørtumorcellelinje TOV-
10 112D; hudtumorcellelinje Malme-3M; cervikale tumorcellelinjer Caski, MS751; blæretumorcellelinje T24, eggstokktumorcellelinjer CaOV3 og SKOV3.

22. Fremgangsmåten ifølge krav 20, hvori tumorcellen velges fra en HER2 2/3+, genamplifisert eggstokkreftcelle, en HER2 0+/1+ trippel negativ brystkreftcelle; en ER+, HER2
15 1+ brystkreftcelle; en trastuzumabresistent HER2 2+ brystkreftcelle; en ER+, HER2+ brystkreftcelle; eller en HER2 3+ brystkreftcelle.

23. Fremgangsmåte for å fremstille konstruksjonene ifølge kravene 1–9, omfattende å dyrke en vertscelle under forhold egnet for å uttrykke den antigenbindende konstruksjonen hvori
20 vertscellen omfatter et polynukleotid som koder for den antigenbindende konstruksjonen ifølge kravene 1–9, og å rense konstruksjonen.

24. Isolert polynukleotid eller sett av isolerte polynukleotider som koder for en antigenbindende konstruksjon ifølge kravene 1–9, eventuelt hvori polynukleotidet eller settet av
25 polynukleotider er cDNA.

25. Isolert polynukleotid eller sett av isolerte polynukleotider ifølge krav 24, som koder for (i) SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 33 og SEQ ID NO: 295 eller (ii) SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 69 og SEQ ID NO: 295.

30 **26.** Vektor eller et sett med vektorer omfattende polynukleotidet eller settet med polynukleotider ifølge kravene 24 eller 25, eventuelt valgt fra gruppen som består av et plasmid, en viral vektor, en ikke-episomal pattedyrvektor, en uttrykingsvektor og en rekombinant uttrykingsvektor.

27. Isolert celle omfattende et polynukleotid eller et sett med polynukleotider ifølge kravene 24 eller 25, eller en vektor eller et sett med vektorer ifølge krav 26, eventuelt hvori den isolerte cellen er et hybridom, en kinesisk hamstereggstokkcelle (CHO) eller en HEK293-celle.

5

28. Sett omfattende konstruksjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9 og bruksinstruksjoner.

29. Konstruksjonen for anvendelse eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 12, hvori HER2⁺-tumoren er (i) en HER2 3⁺ østrogenreseptor-negativ (ER-), progesteronreseptor-negativ (PR-), trastuzumabresistent, kjemoterapieresistent invasiv ductal brystkreft, (ii) en HER2 3⁺ ER-, PR-, trastuzumabresistent inflammatorisk brystkreft, (iii) et HER2 3⁺, ER-, PR-, invasivt ductalt karsinom eller (iv) en HER2 2⁺ HER2-genamplifisert trastuzumab- og pertuzumabresistent brystkreft.

15