



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3110849 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/32 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.11.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.08.26
(86)	European Application Nr.	15708907.9
(86)	European Filing Date	2015.02.27
(87)	The European Application's Publication Date	2017.01.04
(30)	Priority	2014.02.28, EP, 14157360 2014.05.05, EP, 14167066
(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	Merus N.V., Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht, Nederland
(72)	Inventor	GEUIJEN, Cecilia Anna Wilhelmina, c/o Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht, Nederland DE KRUIF, Cornelis Adriaan, c/o Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht, Nederland THROSBY, Mark, c/o Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht, Nederland LOGTENBERG, Ton, c/o Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht, Nederland BAKKER, Alexander Berthold Hendrik, c/o Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht, Nederland
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	ANTIBODY THAT BINDS ERBB-2 AND ERBB-3
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/060365, WO-A2-2012/125864 WEIDLE ULRICH H ET AL: "The intriguing options of multispecific antibody formats for treatment of cancer.", CANCER GENOMICS & PROTEOMICS 2013 JAN-FEB, vol. 10, no. 1, January 2013 (2013-01), pages 1-18, XP002728008, ISSN: 1790-6245 KANG JEFFREY C ET AL: "Engineering multivalent antibodies to target heregulin-induced HER3 signaling in breast cancer cells", MABS, vol. 6, no. 2, March 2014 (2014-03), pages 340-353, XP002728007, GABRIELE SCHAEFER ET AL: "A Two-in-One Antibody against HER3 and EGFR Has Superior

Inhibitory Activity Compared with Monospecific Antibodies", CANCER CELL, CELL PRESS, US, vol. 20, no. 4, 9 September 2011 (2011-09-09), pages 472-486, XP028328205, ISSN: 1535-6108, DOI: 10.1016/J.CCR.2011.09.003 [retrieved on 2011-09-15] cited in the application
ROBINSON M K ET AL: "Targeting ErbB2 and ErbB3 with a bispecific single-chain Fv enhances targeting selectivity and induces a therapeutic effect in vitro", BRITISH JOURNAL OF CANCER, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 99, no. 9, 28 October 2008 (2008-10-28), pages 1415-1425, XP009115294, ISSN: 0007-0920, DOI: 10.1038/SJ.BJC.6604700 [retrieved on 2008-10-07]

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. Bispesifikt antistoff i full lengde omfattende et første antigenbindingssete som binder domene I av ErbB-2 og et andre antigenbindingssete som binder domene III av ErbB-3, hvori antistoffet kan redusere en ligandindusert reseptorfunksjon av ErbB-3 på en ErbB-2- og ErbB-3-positiv celle.
2. Bispesifikt antistoff ifølge krav 1, hvori antistoffet kan redusere ligandindusert vekst av en ErbB-2- og ErbB-3-positiv celle.
3. Bispesifikt antistoff ifølge krav 2, hvori antistoffet kan redusere ligandindusert vekst av en ErbB-2- og ErbB-3-positiv celle, hvori cellen har minst 100.000 ErbB-2-celleoverflatereseptorer per celle.
4. Bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori cellen er en MCF-7-celle, en SKBR-3-celle, NCI-N87-celle, en BxPC-3-celle, en BT-474-celle eller en JIMT-1-celle.
5. Bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori det andre antigenbindingssetet interfererer med binding av en ErbB-3-ligand til ErbB-3.
6. Bispesifikt antistoff i full lengde omfattende et første antigenbindingssete som binder ErbB-2 og et andre antigenbindingssete som binder ErbB-3, hvori det første antigenbindingssetet binder domene I av ErbB-2 og det andre antigenbindingssetet binder domene III av ErbB-3.
7. Bispesifikt antistoff i full lengde omfattende et første antigenbindingssete som binder domene I av ErbB-2 og et andre antigenbindingssete som binder domene III av ErbB-3, hvori affiniteten (KD) til det andre antigenbindingssetet for en ErbB-3-positiv celle er lik eller høyere enn affiniteten til det første antigenbindingssetet for en ErbB-2-positiv celle.
8. Bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori antistoffet kan redusere en ligandindusert reseptorfunksjon av ErbB-3 på en ErbB-2- og ErbB-3-positiv celle.
9. Bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–8, hvori antistoffet kan redusere ligandindusert vekst av en ErbB-2- og ErbB-3-positiv celle.

10. Bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, hvori affiniteten (KD) til det andre antigenbindingssetet for en ErbB-3-positiv celle er lavere enn eller lik 2,0 nM, fortrinnsvis lavere enn eller lik 1,39 nM, mer foretrukket lavere enn eller lik 0,99 nM.

5

11. Bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10, hvori affiniteten (KD) til det første antigenbindingssetet for en ErbB-2-positiv celle er lavere enn eller lik 5,0 nM, fortrinnsvis lavere enn eller lik 4,5 nM, fortrinnsvis lavere enn eller lik 4,0 nM.

10 **12.** Bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11, hvori affiniteten (KD) til det bispesifikke antistoffet for BT-474-celler er lavere enn eller lik 5,0 nM, fortrinnsvis lavere enn eller lik 4,0 nM, mer foretrukket lavere enn eller lik 3,2 nM, og/eller hvori affiniteten til det bispesifikke antistoffet for SK-BR-3-celler er lavere enn eller lik 5,0 nM, fortrinnsvis lavere enn eller lik 3,0 nM, mer foretrukket lavere enn eller lik 2,0 nM.

15

13. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–12, hvori den ErbB-3-positive cellen og/eller den ErbB-2-positive cellen er en BT-474-celle eller en SK-BR-3-celle.

20 **14.** Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, omfattende et antigenbindingssete som binder minst én aminosyre av domene I av ErbB-2 valgt fra gruppen som består av T144, T164, R166, P172, G179, S180 og R181, og overflateeksponerte aminosyrerester som er lokalisert i omtrent 5 aminosyreposisjoner fra T144, T164, R166, P172, G179, S180 eller R181.

25 **15.** Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–14, omfattende et antigenbindingssete som binder minst én aminosyre av domene III av ErbB-3 valgt fra gruppen som består av og R426 og overflateeksponerte aminosyrerester som er lokalisert innen 11,2 Å fra R426 i det opprinnelige ErbB-3-proteinet.

30 **16.** Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–15, hvori antistoffet omfatter minst CDR3-sekvensen til en ErbB-2-spesifikk tungkjedevariabel region valgt fra gruppen som består av MF2973, MF3004, MF3958, MF2971, MF3025, MF2916, MF3991, MF3031 og MF3003 som avbildet i figur 16A eller figur 16E.

17. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–16, hvori antistoffet omfatter minst

CDR3-sekvensen til den ErbB-2-spesifikke tungkjedevariable regionen til MF3958 som avbildet i figur 16A.

18. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–17, hvori antistoffet omfatter minst CDR3-sekvensen til en ErbB-3-spesifikk tungkjedevariabel region valgt fra gruppen som består av MF3178; MF3176; MF3163; MF6055; MF6056; MF6057; MF6058; MF6059; MF6060; MF6061; MF6062; MF6063; MF6064; MF6065; MF6066; MF6067; MF6068; MF6069; MF6070; MF6071; MF6072; MF6073 og MF6074 som avbildet i figur 16B eller figur 16E eller figur 37.

19. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–18, hvori antistoffet omfatter minst CDR3-sekvensen til en ErbB-3-spesifikk tungkjedevariabel region til MF3178 som avbildet i figur 16B.

20. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–19, hvori antistoffet omfatter minst CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensene til en ErbB-2-spesifikk tungkjedevariabel region valgt fra gruppen som består av MF2973, MF3004, MF3958, MF2971, MF3025, MF2916, MF3991, MF3031 og MF3003 som avbildet i figur 16A eller figur 16E, eller hvori antistoffet omfatter CDR-sekvenser som avviker i høyst 3 aminosyrer, fortrinnsvis i høyst 2 aminosyrer, fortrinnsvis i høyst 1 aminosyre fra CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensene til MF2973, MF3004, MF3958, MF2971, MF3025, MF2916, MF3991, MF3031 eller MF3003.

21. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–20, hvori antistoffet omfatter minst CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensene til en ErbB-2-spesifikk tungkjedevariabel region til MF3958 som avbildet i figur 16A, eller hvori antistoffet omfatter CDR-sekvenser som avviker i høyst 3 aminosyrer, fortrinnsvis i høyst 2 aminosyrer, fortrinnsvis i høyst 1 aminosyre fra CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensene til MF3958.

22. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–21, hvori antistoffet omfatter minst CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensene til en ErbB-3-spesifikk tungkjedevariabel region valgt fra gruppen som består av MF3178; MF3176; MF3163; MF6055; MF6056; MF6057; MF6058; MF6059; MF6060; MF6061; MF6062; MF6063; MF6064; MF6065; MF6066; MF6067; MF6068; MF6069; MF6070; MF6071; MF6072; MF6073 og MF6074 som avbildet i figur 16B eller figur 16E eller figur 37, eller hvori antistoffet omfatter CDR-sekvenser som avviker i høyst

3 aminosyrer, fortrinnsvis i høyst 2 aminosyrer, fortrinnsvis i høyst 1 aminosyre fra CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensene til MF3178; MF3176; MF3163; MF6055; MF6056; MF6057; MF6058; MF6059; MF6060; MF6061; MF6062; MF6063; MF6064; MF6065; MF6066; MF6067; MF6068; MF6069; MF6070; MF6071; MF6072; MF6073 eller MF6074.

5

23. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–22, hvori antistoffet omfatter minst CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensene til en ErbB-3-spesifikk tungkjedevariabel region til MF3178 som avbildet i figur 16B, eller hvori antistoffet omfatter CDR-sekvenser som avviker i høyst 3 aminosyrer, fortrinnsvis i høyst 2 aminosyrer, fortrinnsvis i høyst 1 aminosyre fra CDR1-
10 , CDR2- og CDR3-sekvensene til MF3178.

24. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–23, hvori antistoffet omfatter en ErbB-2-spesifikk tungkjedevariabel regionsekvens valgt fra gruppen som består av de tungkjedevariable regionsekvensene til MF2973, MF3004, MF3958, MF2971, MF3025,
15 MF2916, MF3991, MF3031 og MF3003 som avbildet i figur 16A eller figur 16E, eller hvori antistoffet omfatter en tungkjedevariabel regionsekvens som avviker i høyst 15 aminosyrer fra de tungkjedevariable regionsekvensene til MF2973, MF3004, MF3958, MF2971, MF3025, MF2916, MF3991, MF3031 eller MF3003.

25. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–24, hvori antistoffet omfatter en ErbB-2-spesifikk tungkjedevariabel regionsekvens valgt fra gruppen som består av de tungkjedevariable regionsekvensene til MF3958 som avbildet i figur 16A, eller hvori antistoffet omfatter en tungkjedevariabel regionsekvens som avviker i høyst 15 aminosyrer fra de tungkjedevariable regionsekvensene til MF3958.

25

26. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–25, hvori antistoffet omfatter en ErbB-3-spesifikk tungkjedevariabel regionsekvens valgt fra gruppen som består av de tungkjedevariable regionsekvensene til MF3178; MF3176; MF3163; MF6055; MF6056; MF6057; MF6058; MF6059; MF6060; MF6061; MF6062; MF6063; MF6064; MF6065; MF6066; MF6067; MF6068; MF6069; MF6070; MF6071; MF6072; MF6073 og MF6074 som
30 avbildet i figur 16B eller figur 16E eller figur 37, eller hvori antistoffet omfatter en tungkjedevariabel regionsekvens som avviker i høyst 15 aminosyrer fra de tungkjedevariable regionsekvensene til MF3178; MF3176; MF3163; MF6055; MF6056; MF6057; MF6058; MF6059; MF6060; MF6061; MF6062; MF6063; MF6064; MF6065; MF6066; MF6067;

MF6068; MF6069; MF6070; MF6071; MF6072; MF6073 eller MF6074.

27. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–26, hvori antistoffet omfatter en ErbB-3-spesifikk tungkjedevariabel regionsekvens valgt fra gruppen som består av de tungkjedevariable regionsekvensene til MF3178 som avbildet i figur 16B, eller hvori antistoffet omfatter en tungkjedevariabel regionsekvens som avviker i høyst 15 aminosyrer fra de tungkjedevariable regionsekvensene til MF3178.
28. Bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–27, som er afukosylert for å styrke ADCC.
29. Bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–28, omfattende to forskjellige immunglobulintungkjeder med kompatible heterodimeriseringsdomener.
30. Bispesifikt antistoff ifølge krav 29, hvori de kompatible heterodimeriseringsdomenene er kompatible immunglobulintungkjede-CH3-heterodimeriseringsdomener.
31. Bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–30, hvori begge armene omfatter en felles lettkjede.
32. Bispesifikt antistoff ifølge krav 31, hvori den felles lettkjeden er en kimbanelettkjede, fortrinnsvis en omorganisert kimbane human kappa lettkjede omfattende IgVK1-39-gensegmentet, mest foretrukket den omorganiserte kimbanen human kappa lettkjede IgVK1-39*01/IGJK1*01.
33. Farmasøytisk sammensetning omfattende et bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–32.
34. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–32, for anvendelse i behandlingen av et individ som har eller er i fare for å ha en ErbB-2-, ErbB-3- eller ErbB-2/ErbB-3-positiv tumor.
35. Bispesifikt antistoff i full lengde omfattende et første antigenbindingssete som binder domene I av ErbB-2 og et andre antigenbindingssete som binder domene III av ErbB-3 for anvendelse i behandlingen av en ErbB-2-, ErbB-3- eller ErbB-2/ErbB-3-positiv tumor, hvori behandlingen omfatter å administrere det bispesifikke antistoffet og minst én forbindelse valgt

fra gruppen som består av en inhibitor av en komponent av PI3-kinasebanen, en inhibitor av en komponent av MAPK-banen, et mikrotubuli-forstyrrende legemiddel og en HDAC-inhibitor, fortrinnsvis administrere det bispesifikke antistoffet og minst én forbindelse valgt fra gruppen som består av en tyrosinkinaseinhibitor, en PI3Ka-inhibitor, en Akt-inhibitor, en mTOR-inhibitor, en Src-inhibitor, vorinostat og paklitaksel, til et individ som har en ErbB-2-, ErbB-3- eller ErbB-2/ErbB-3-positiv tumor.

36. Bispesifikt antistoff i full lengde omfattende et første antigenbindingssete som binder domene I av ErbB-2 og et andre antigenbindingssete som binder domene III av ErbB-3 for anvendelse i behandling eller forebygging av dannelsen av en metastase av en ErbB-2-, ErbB-3- eller ErbB-2/ErbB-3-positiv tumorcelle, hvori den ErbB-2-, ErbB-3- eller ErbB-2/ErbB-3- positive tumorcellen har et heregulinekspresjonsnivå som er minst 60 %, fortrinnsvis minst 70 %, mer foretrukket minst 80 %, mer foretrukket minst 85 %, mer foretrukket minst 90 % eller 95 % av heregulinekspresjonsnivået til BXP3- eller MCF7-celler.

37. Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 34–36, hvori individet har en ErbB-2- eller ErbB-2/ErbB-3-positiv tumor som har mindre enn 1.000.000 ErbB-2-celleoverflatereseptorer per celle.

38. *In vitro* anvendelse av et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–32 for å motvirke, fortrinnsvis inhibere, fosforylering av Akt-, ERK- og/eller S6-ribosomalt protein.