



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3406633 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.04.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.03.02
(86)	European Application Nr.	18163581.4
(86)	European Filing Date	2014.07.25
(87)	The European Application's Publication Date	2018.11.28
(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
(62)	Divided application	EP3024851, 2014.07.25
(73)	Proprietor	Cytomx Therapeutics Inc., 151 Oyster Point Blvd, Suite 400, South San Francisco CA 94080, USA
(72)	Inventor	IRVING, Bryan Allen, 108 Ware Road, Woodside, CA 94062, USA HOSTETTER, Daniel Robert, 1554 Rochester Way, Rocklin, CA 95765, USA WONG, Chihunt, 483 Anita Dr, Millbrae, CA 94030, USA LOWMAN, Henry Bernard, P.O. Box 2556, El Granada, CA 94018-2556, USA WEST, James William, 2886 NW Melville Drive, Bend, OR 97703, USA LA PORTE, Sherry Lynn, P.O. Box 31894, San Francisco, CA 94131, USA
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	MULTISPECIFIC ANTIBODIES, MULTISPECIFIC ACTIVATABLE ANTIBODIES AND METHODS OF USING THE SAME
(56)	References Cited:	US-A1- 2013 150 558, WO-A2-2010/037838, WO-A2-2013/163631, WO-A2-2014/107599, WO-A1-2013/128194, WO-A1-2013/192546, WO-A2-2010/081173, WO-A2-2013/192550, 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 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

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 aktiverbart antistoff, hvori det bispesifikke aktiverbare antistoffet omfatter:

(i) første arm omfattende et antigenbindende fragment av et immuneffektorcelleinngripende antistoff som inkluderer et første antistoff eller antigenbindende fragment derav (AB1) som binder et første immuneffektorcellemål;

(ii) andre arm omfattende et antigenbindende fragment av et målbindende antistoff som inkluderer et andre antistoff eller antigenbindende fragment derav (AB2) som binder et andre mål;

hvori AB1 festes til en første maskeringsdel (MM1) slik at kobling av MM1 til AB1 reduserer AB1 sin evne til å binde det første målet,

hvori MM1 kobles til AB1 via en første spaltbar del (CM1) sekvens som inkluderer et substrat for en protease;

hvori AB2 festes til en andre maskeringsdel (MM2) slik at kobling av MM2 til AB2 reduserer AB2 sin evne til å binde det andre målet;

hvori MM2 kobles til AB2 via en andre spaltbar del (CM2) sekvens som inkluderer et substrat for en protease; og

hvori den første armen av det bispesifikke aktiverbare antistoffet i en ikke-spaltet tilstand har det strukturelle arrangementet fra N-terminal til C-terminal som følger: MM1-CM1-AB1 og den andre armen av det bispesifikke aktiverbare antistoffet i den ikke-spaltede tilstanden har et strukturelt arrangement fra N-terminal til C-terminal som følger: MM2-CM2-AB2.

2. Det bispesifikke aktiverbare antistoffet ifølge krav 1, hvori det andre målet omfatter et kreftrelatert mål hvori det kreftrelaterte målet er et tumormål, eventuelt en solid tumor.

3. Det bispesifikke aktiverbare antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvori AB1 er:

immuneffektorcelleinngripende antistoff;

leukocytinngripende antistoff;

T-celleinngripende antistoff;

NK-celleinngripende antistoff;
makrofaginngripende antistoff; eller
mononukleært celleinngripende antistoff.

4. Det bispesifikke aktiverbare antistoffet ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det immuneffektorcelleinngripende antistoffet er et T-celleinngripende antistoff, og hvori det første immuneffektorcellemålet er et T-cellemål.

5. Det bispesifikke aktiverbare antistoffet ifølge krav 4, hvori T-cellemålet er CD3 eller CTLA-4.

6. Det bispesifikke aktiverbare antistoffet ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det andre målet velges fra gruppen av mål i tabell 1, eventuelt hvori det andre målet er Jagged eller EGFR.

7. Det bispesifikke aktiverbare antistoffet ifølge krav 4, hvori T-cellemålet er CD3 og det andre målet er EGFR.

8. Det bispesifikke aktiverbare antistoffet ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori:

den første armen

omfatter et bindeleddpeptid mellom MM1 og CM1; eller

omfatter et bindeleddpeptid mellom CM1 og AB1; eller

omfatter et første bindeleddpeptid (LP1) og et andre bindeleddpeptid (LP2),

hvori det bispesifikke aktiverbare antistoffet i den ikke-spaltede tilstanden har et strukturelt arrangement fra N-terminal til C-terminal som følger: MM1-LP1-CM1-LP2-AB, eventuelt hvori de to bindeleddpeptidene ikke er identiske med hverandre; eller

CM1 til den første armen er posisjonert i det bispesifikke aktiverbare antistoffet slik at, i en ikke-spaltet tilstand, forstyrrer MM1 spesifikk binding av AB1 til det første målet.

9. Det bispesifikke aktiverbare antistoffet ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori:

MM1 har en likevektdissosiasjonskonstant for binding til AB1 som er større enn likevektdissosiasjonskonstanten til AB1 til målet;

MM1 ikke forstyrrer eller konkurrerer med AB1 om binding til det første målet når det bispesifikke aktiverbare antistoffet er i en spaltet tilstand;

MM1-polypeptidsekvensen er forskjellig fra den til det første målet;

MM1-polypeptidsekvensen er ikke mer enn 50 % identisk med en hvilken som helst naturlig bindingspartner til AB1; og/eller

MM1 er et polypeptid med en lengde på ikke mer enn 40 aminosyrer.

10. Det bispesifikke aktiverbare antistoffet ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori:

den andre armen

omfatter et bindeleddpeptid mellom MM2 og CM2; eller omfatter et bindeleddpeptid mellom CM2 og AB2; eller

omfatter et første bindeleddpeptid (LP1) og et andre bindeleddpeptid (LP2), hvori det bispesifikke aktiverbare antistoffet i den ikke-spaltede tilstanden har et strukturelt arrangement fra N-terminal til C-terminal som følger: MM2-LP1-CM2-LP2-AB2 eventuelt hvori de to bindeleddpeptidene ikke er identiske med hverandre; eller

CM2 til den andre armen er posisjonert i det bispesifikke aktiverbare antistoffet slik at, i en ikke-spaltet tilstand, forstyrrer MM2 spesifikk binding av AB2 til det andre målet.

11. Det bispesifikke aktiverbare antistoffet ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori:

MM2 har en likevektdissosiasjonskonstant for binding til AB2 som er større enn likevektdissosiasjonskonstanten til AB2 til målet;

MM2 forstyrrer eller konkurrerer ikke med AB2 om binding til det andre målet når det bispesifikke aktiverbare antistoffet er i en spaltet tilstand;

MM2-polypeptidsekvensen er forskjellig fra den til det andre målet;

MM2-polypeptidsekvensen er ikke mer enn 50 % identisk med noen naturlig bindingspartner til AB2; og/eller

MM2 er et polypeptid med en lengde på ikke mer enn 40 aminosyrer.

12. Det bipesifikke aktiverbare antistoffet ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det antigenbindende fragmentet derav av AB1 og/eller AB2 velges fra gruppen som består av et Fab-fragment, et F(ab')₂-fragment, et scFv, et scAb, et dAb, et enkeltdomene tungkjedeantistoff og et enkeltdomene lett kjedeantistoff.

13. Det bipesifikke aktiverbare antistoffet ifølge et hvilket som helst foregående krav, omfattende et middel konjugert til antistoffet, eventuelt hvori midlet er et terapeutisk middel, et antineoplastisk middel, et toksin eller fragment derav, en detekterbar del eller et diagnostisk middel, eventuelt hvori midlet konjugeres til antistoffet via et bindeledd, eventuelt hvori bindeleddet er et spaltbart bindeledd eller et ikke-spaltbart bindeledd.

14. Farmasøytisk sammensetning omfattende det bipesifikke aktiverbare antistoffet ifølge et hvilket som helst foregående krav og en bærer.

15. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14, omfattende et ytterligere middel; eventuelt hvori det ytterligere midlet er et terapeutisk middel.

16. Isolert nukleinsyremolekyl som koder for det bipesifikke aktiverbare antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12.

17. Vektor omfattende det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav 16.

18. Fremgangsmåte for å fremstille et bipesifikt aktiverbart antistoff ved å dyrke en celle under forhold som fører til ekspresjon av det bipesifikke aktiverbare antistoffet, hvori cellen omfatter nukleinsyremolekylet ifølge krav 16 eller vektoren ifølge krav 17; eventuelt konjugere et middel til det bipesifikke aktiverbare antistoffet.

19. Fremgangsmåte for fremstilling av det bipesifikke aktiverbare antistoffet ifølge et hvilket som helst foregående krav, fremgangsmåten omfattende:

(a) dyrke en celle omfattende en nukleinsyrekonstruksjon som koder for det bipesifikke aktiverbare antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 under forhold som fører til ekspresjon av det bipesifikke aktiverbare antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, og

(b) utvinne det bispesifikke aktiverbare antistoffet; eventuelt konjugere et middel til det utvunnede aktiverbare antistoffet.

20. Bispesifikt aktiverbart antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 14 eller 15, eller det bispesifikke aktiverbare antistoffet fremstilt av fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 18 eller 19, for anvendelse som et medikament.

21. Det bispesifikke aktiverbare antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 14 eller 15, eller det bispesifikke aktiverbare antistoffet fremstilt av fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 18 eller 19, for anvendelse for å lindre et symptom på en klinisk indikasjon assosiert med en lidelse hos et individ, hvori det bispesifikke aktiverbare antistoffet administreres til et individ med behov derav i en mengde tilstrekkelig til å lindre symptomet på den kliniske indikasjonen assosiert med lidelsen, eventuelt hvori individet er et menneske, eventuelt hvori lidelsen er kreft.