



(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 33/24 (2019.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(45)	Translation Published	2020.12.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.09.23
(86)	European Application Nr.	18199421.1
(86)	European Filing Date	2013.11.21
(87)	The European Application's Publication Date	2019.02.27
(30)	Priority	2012.11.21, US, 201261728912 P 2013.03.14, US, 201361782550 P 2013.04.08, US, 201361809541 P 2013.08.12, US, 201361864717 P 2013.10.18, US, 201361892797 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	EP2922872, 2013.11.21
(73)	Proprietor	Janssen Biotech, Inc., 800/850 Ridgeview Drive, Horsham, PA 19044, USA
(72)	Inventor	CHIU, Mark, 1400 McKean Road, Spring House, PA Pennsylvania 19477, USA MOORES, Sheri, 1400 McKean Road, Spring House, PA Pennsylvania 19477, USA NEIJSEN, Joost, Yalelaan 60, 3854 Utrecht, Nederland PARREN, Paul, Yalelaan 60, 3854 Utrecht, Nederland SCHUURMAN, Janine, Yalelaan 60, 3854 Utrecht, Nederland
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge
(54)	Title	BISPECIFIC EGFR/C-MET ANTIBODIES

(56) References

Cited:

WO-A2-2004/056847

WO-A2-2011/110642

WO-A2-2011/131746

US-A1- 2011 097 262

WO-A1-2012/042026

US-A1- 2010 254 989

WO-A2-02/100348

US-A1- 2005 118 643

US-A1- 2011 091 372

WO-A2-2014/081944

WO-A1-2013/055404

CHRISTOPH SPIESS ET AL: "Bispecific antibodies with natural architecture produced by co-culture of bacteria expressing two distinct half-antibodies", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 31, no. 8, 7 July 2013 (2013-07-07), pages 753-758, XP055127867, ISSN: 1087 -0156, DOI: 10.1038/nbt.2621

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. Isolert bispesifikk epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)/hepatocyt vekstfaktorreseptor (c-Met) antistoff, omfattende:

- a) en første tungkjede (HC1) omfattende et HC1 konstant domene 3 (HC1 CH3) og et HC1 variabelt område 1 (VH1);
- b) en andre tungkjede (HC2) omfattende et HC2 konstant domene 3 (HC2 CH3) og et HC2 variabelt område 1 (VH2);
- c) en første lettkjede (LC1) omfattende en lettkjede variabel region 1 (VL1); og
- d) en andre lettkjede (LC2) omfattende en lettkjede variabel region 2 (VL2),

hvor VH1 og VL1 er paret sammen for å danne et første antigenbindende sted som spesifikt binder EGFR, VH2 og VL2 er paret sammen for å danne et andre antigenbindende sted som spesifikt binder c-Met, idet HC1 omfatter minst en substitusjon i HC1 CH3 og HC2 omfatter minst en substitusjon i HC2 CH3, og substitusjonen i HC1 CH3 og substitusjonen i HC2 CH3 forekommer ved forskjellige aminosyreresiduposisjoner, hvor residunummerering er i henhold til EU-indeksen, hvor:

- i. VH1 omfatter den tungkjede-komplementaritetsbestemmende regionen (HCDR) 1 (HCDR1-), HCDR2- og HCDR3- aminosyresekvensene av henholdsvis SEKV ID NR: 210, 211 og 212; og
- ii. VL1 omfatter den lettkjede-komplementaritetsbestemmende regionen (LCDR) 1 (LCDR1), LCDR2 og LCDR3 aminosyresekvensene av henholdsvis SEKV ID NR: 213, 214 og 215; og
- iii. VH2 omfatter HCDR1-, HCDR2- og HCDR3- aminosyresekvensene av henholdsvis SEKV ID NR: 216, 217 og 218; og
- iv. VL2 omfatter LCDR1-, LCDR2- og LCDR3- aminosyresekvensene av henholdsvis SEKV ID NR: 219, 220 og 221.

2. Bispesifikt antistoff ifølge krav 1, hvor:

- a) antistoffet er et humant antistoff, og hvor VH1, VL1, VH2 og VL2 omfatter aminosyresekvensene av henholdsvis SEKV ID NR: 189, 190, 193 og 194; og/eller
- 5 b) antistoffet hemmer fosforylering av ekstracellulære signalrelaterte kinaser 1 og 2 (ERK1/2) i NCI-H292, NCI-H1975 eller SKMES-1 cellelinje med en IC50-verdi som er minst 10 ganger mindre, minst 20 ganger mindre, minst 30 ganger mindre, minst 40 ganger mindre, minst 50 ganger mindre eller minst 60 ganger mindre sammenlignet med IC50-verdien for inhibering av fosforylering av ERK1/2 i NCI-H292, NCI-
10 H1975 eller SKMES-1-cellelinjer med en blanding av et kontrollmonovalent EGFR-antistoff omfattende en tungkjede 3 (HC3) og en lettkjede 3 (LC3) og et kontrollmonovalent c-Met-antistoff omfattende en tungkjede 4 (HC4) og et lettkjede 4 (LC4), hvor

HC3 og HC1, LC3 og LC1, HC4 og HC2, og LC4 og LC2 har henholdsvis identiske
15 aminosyresekvenser, og

fosforyleringen av ERK1/2 måles i hele celle-lysater ved sandwichimmunanalyse ved anvendelse av et anti-fosfo ERK1/2-antistoff som et oppfangningsantistoff og en antistoffbinding til ufosforyleret og fosforyleret ERK1 / 2 konjugert med en elektrokjemiluminescerende forbindelse som et påvisningsantistoff, eventuelt hvor:

- 20 i. antistoffet hemmer fosforylering av ERK1/2 med en IC50-verdi på 2×10^{-9} M eller mindre, 1×10^{-9} M eller mindre, eller 1×10^{-10} M eller mindre; og / eller
- ii. ii) ERK1 er fosforylert ved residueene Thr202 og Tyr204, og ERK2 er fosforylert ved residueene Thr185 og Tyr197;

25 og / eller;

- c) antistoffet hemmer fosforylering av proteinkinase B (AKT) ved Ser473 i NCIH1975-cellelinje med en IC50-verdi som er minst 70 ganger mindre sammenlignet med IC50-verdien av inhibering av fosforylering av AKT ved Ser473 i NCI-H1975-cellelinje med blandingen av kontroll
30 monovalent EGFR antistoff omfattende HC3 og LC3 og kontroll monovalent c-Met antistoff omfattende HC4 og LC4, hvor

HC3 og HC1, LC3 og LC1, HC4 og HC2, og LC4 og LC2 har henholdsvis identiske aminosyresekvenser, og

fosforylering av AKT ved Ser473 måles i hele celle-lysater ved sandwichimmunanalyse ved anvendelse av et antistoff som er bundet til ikke-fosforylerte og fosforylerte AKT som et fangstantistoff og et anti-fosfo AKT Ser473-antistoff konjugert med en elektrokjemiluminescerende forbindelse som et påvisningsantistoff, eventuelt hvor antistoffet hemmer fosforylering av AKT ved Ser473 med en IC50-verdi på 1×10^{-9} M eller mindre; og/eller

- 10 d) antistoffet hemmer fosforylering av AKT ved Thr308 i NCI-H1975-cellelinje med en IC50-verdi som er minst 100 ganger mindre sammenlignet med IC50-verdien av inhibering av fosforylering av AKT ved Thr308 i NCI-H1975-cellelinje med blandingen av kontroll monovalent EGFR antistoff omfattende HC3 og LC3 og kontroll monovalent c-Met antistoff omfattende HC4 og LC4, hvor

- 15 HC3 og HC1, LC3 og LC1, HC4 og HC2, og LC4 og LC2 har henholdsvis identiske aminosyresekvenser, og

- fosforyleringen av AKT ved Thr308 måles i hele celle-lysater ved sandwichimmunanalyse ved anvendelse av antistoff som er bundet til ikke-fosforylerte og fosforylerte AKT som et fangstantistoff og et anti-fosfo AKT Thr308-antistoff konjugert til en elektrokjemiluminescerende forbindelse som et påvisningsantistoff, eventuelt hvor antistoffet hemmer fosforylering av AKT ved Thr308 med en IC50-verdi på 1×10^{-9} M eller mindre; og/eller;

- 25 e) det bispesifikke antistoffet binder EGFR med aminosyresekvensen vist i SEKV ID NR: 73 ved EGFR-residuer K489, I491, K467 og S492 og c-Met ved residuer PEFRDSYPIKYVHAF (SEKV ID NR: 238) og FAQSKPDSAEPMDRSA (SEKV ID NR: 239); og/eller
- 30 f) antistoffet hemmer vekst av NCI-H292- eller NCI-H1975-celler med en IC50-verdi som er minst 300 ganger mindre, minst 400 ganger mindre, minst 500 ganger mindre, minst 600 ganger mindre, minst 700 ganger mindre eller minst 800 ganger mindre sammenlignet med IC50-verdien av inhibering av vekst av NCI-H292- eller NCI-H1975-celler med cetuximab når NCI-H292- eller NCI-H1975-celler dyrkes under lave bindingsbetingelser; og/eller

- g) antistoffet hemmer vekst av HGF-uttrykkende SKMES-1-cellevulst i SCID Beige mus med en prosent (%) T/C-verdi på minst 500 ganger mindre på dag 36 sammenlignet med cetuximab, når det bispesifikke antistoffet og cetuximab administreres ved 20 mg/kg dose; og/eller;
- 5 h) antistoffet nøytraliserer EGFR- og c-Met-signalerings.

3. Bispesifikt antistoff ifølge krav 1 eller krav 2, hvori HC1 og HC2 er av IgG1, IgG2, IgG3 eller IgG4 isotype, for eksempel hvor HC1 og HC2 er av IgG1 isotype; eventuelt hvor HC1 CH3 omfatter minst en, to, tre, fire, fem, seks, syv eller åtte substitusjoner og HC2 CH3 omfatter minst en, to, tre, fire, fem, seks, sju eller åtte substitusjoner ved residuposisjoner 350, 366, 368, 370, 399, 405, 407 eller 409, når residunummerering er i henhold til EU-indeksen, slik som

- a) hvor HC1 CH3 omfatter minst en, to, tre eller fire substitusjoner og HC2 CH3 omfatter minst en, to, tre eller fire substitusjoner ved residuposisjoner 350, 370, 405 eller 409;
- 15 b) hvor HC1 CH3 omfatter minst en substitusjon og HC2 CH3 omfatter minst en substitusjon i residuposisjoner 405 eller 409;
- c) hvor HC1 CH3 omfatter en K409R- eller en F405L-substitusjon og HC2 CH3 omfatter en K409R- eller F405L-substitusjon; eller
- 20 d) hvor HC1 CH3 omfatter F405L-substitusjonen og HC2 CH3 omfatter K409R-substitusjonen.

4. Bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3:
- a) videre omfattende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 eller 15 konservative aminosyresubstitusjoner i HC1, LC1, HC2 eller LC2, eventuelt omfattende en substitusjon M252Y/S254T/T256E i HC1 og/eller HC2, hvor residunummerering er i henhold til EU-indeksen; og/eller
- 25 b) hvor antistoffet har en dobbeltantenneformede glykanstruktur med et fukoseinnhold på mellom 1% og 15%.
- 30

5. Farmasøytisk sammensetning omfattende bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

35 6. Bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft, omfattende administrasjon av en terapeutisk effektiv mengde av det bispesifikke EGFR/c-Met-antistoffet til en pasient som trenger det i en tilstrekkelig tid til å behandle kreften, eventuelt hvor:

a) kreften er assosiert med en EGFR-aktiverende mutasjon, en EGFR-genamplifikasjon, økte nivåer av sirkulerende HGF, en c-Met-aktiverende mutasjon, et cMet-genamplifikasjon eller en mutant KRAS, slik som hvor:

- 5 i. den EGFR-aktiverende mutasjonen er G719A, G719X (X er en hvilken som helst aminosyre), L861X (X er en hvilken som helst aminosyre), L858R, E746K, L747S, E749Q, A750P, A755V, V765M, L858P eller T790M substitusjon, sletting av E746- A750, sletting av R748-P753, innsetting av Ala (A) mellom M766 og A767,
- 10 innsetting av Ser, Val og Ala (SV A) mellom S768 og V769, og innsetting av Asn og Ser (NS) mellom P772 og H773 , eventuelt hvor EGFR-aktiverende mutasjon er L858R, del(E476, A 750) og/eller T790M substitusjon; eller
- 15 ii. mutanten KRAS har en G12V- eller G12C-substitusjon; eller
- iii. pasienten er resistent eller har fått resistens mot behandling med erlotinib, gefitinib, afatinib, CO-1686, AZD9192 eller cetuximab; eller
- 20 iv. kreften er en epitelcellekraft, brystkraft, eggstokkraft, lungekraft, ikke-småcellet lungekraft (NSCLC), lungeadenokarsinom, småcellet lungekraft, kolorektal kraft, anal kraft, prostatakraft, nyrekraft, blærekraft, hode- og nakkekraft, svelgekraft, nesekraft, kraft i bukspyttkjertelen, hudkraft, oral kraft, tunge kraft, spiserørskraft, vaginal kraft, livmorhalskraft, miltkraft, testikkelkraft, gastrisk kraft, thymus kraft, tykktarmskraft, skjoldbruskkjertel kraft,
- 25 leverkraft, hepatocellulært karsinom (HCC) eller sporadisk eller arvelig papillær nyrecellekarsinom (PRCC);

eller

b) individet er homozygot for fenylalanin i posisjon 158 av CD16 eller heterozygot for valin og feynylalanin i posisjon 158 av CD16.

30

7. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge krav 6 (a) (iv), omfattende administrasjon av et andre terapeutisk middel, eventuelt hvor:

- a) det andre terapeutiske midlet er et kjemoterapeutisk middel eller en målrettet anti-kreftterapi, slik som hvor:
- 35 i. det kjemoterapeutiske midlet er cisplatin eller vinblastin; eller

- ii. det kjemoterapeutiske midlet eller den målrettede anti-kreftterapi er en tyrosinkinaseinhibitor av EGFR, c-Met, HER2, HER3, HER4 eller VEGFR, eventuelt hvor tyrosinkinaseinhibitoren er erlotinib, gefitinib eller afatinib; eller
- 5 b) det andre terapeutiske midlet administreres samtidig, sekvensielt eller separat.

8. In vitro-fremgangsmåte for inhibering av vekst eller spredning av celler som uttrykker EGFR og/eller c-Met, omfattende å bringe cellene i kontakt med det

10 bispesifikke antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4.

9. Bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 for anvendelse i en fremgangsmåte for å hemme vekst eller metastase av EGFR- og/eller c-Met-uttrykkende tumor- eller kreftceller i et individ omfattende å

15 administrere til individet en effektiv mengde av det bispesifikke antistoffet til å hemme veksten eller metastasen av EGFR- og/eller c-Met-uttrykkende tumor- eller kreftceller, eventuelt hvor EGFR- og / eller c-Met-uttrykkende tumor er en epitelcellekraft, brystkreft, eggstokkreft, lungekreft, ikke-småceller lungekreft (NSCLC), lungeadenokarsinom, småcellet lungekreft, kolorektal kreft, analkreft,

20 prostatakreft, nyrekreft, blærekreft, hode- og nakkekreft, svelgkreft, nesekreft, kreft i bukspyttkjertelen, hudkreft, oral kreft, tungekreft, spiserørskreft, vaginal kreft, livmorhalskreft, miltkreft, testikkelkreft, magekreft, kreft i tymus, tykktarmskreft, skjoldbruskkreft, leverkreft, hepatocellulært karsinom (HCC) eller sporadisk eller arvelig papillær nyrecellekarsinom (PRCC), slik som EGFR- og / eller

25 c-Met-uttrykkende tumor er assosiert med en EGFR-aktiverende mutasjon, en EGFR-genamplifikasjon, økte nivåer av sirkulerende HGF, en c-Met-aktiverende mutasjon, en c-Met genamplifikasjon eller en mutant KRAS, eventuelt hvor:

- a) den EGFR-aktiverende mutasjonen er G719A, G719X (X er en hvilken
- 30 som helst aminosyre), L861X (X er en hvilken som helst aminosyre), L858R, E746K, L747S, E749Q, A750P, A755V, V765M, L858P eller T790M substitusjon, sletting av E746-A750, sletting av R748-P753, innsetting av Ala (A) mellom M766 og A767, innsetting av Ser, Val og Ala (SVA) mellom S768 og V769, og innsetting av Asn og Ser (NS)
- 35 mellom P772 og H773;

eller

b) mutanten KRAS har en G12V- eller G12C-substitusjon.

10. Bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 for anvendelse i terapi slik som for anvendelse i behandling av kreft, eventuelt hvor
- 5 kreft er en epitelcellekreft, brystkreft, eggstokkreft, lungekreft, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), lungeadenokarsinom, småcellet lungekreft, tykktarmskreft, analkreft, prostatakreft, nyrekreft, blærekreft, hode- og nakkekreft, svelgkreft, nesekreft, kreft i bukspyttkjertelen, hudkreft, oral kreft, kreft i tungen, spiserørskreft, vaginal kreft, livmorhalskreft, kreft i milten, testikkelkreft,
- 10 magekreft, kreft i tymus, tykktarmskreft, skjoldbruskkreft, leverkreft, hepatocellulært karsinom (HCC) eller sporadisk eller arvelig papillær nyrecellekreft (PRCC).
11. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge krav 10, hvor det bispesifikke
- 15 antistoffet administreres i kombinasjon med et andre terapeutisk middel samtidig, sekvensielt eller separat, eventuelt hvor det andre terapeutiske midlet er et kjemoterapeutisk middel, slik som:
- a) et alkyleringsmiddel så som tiotepa og cyklosfosamid;
 - b) et alkylsulfonat slik som busulfan, improsulfan og piposulfan;
 - 20 c) et aziridin så som benzodopa, karbokvon, meturedopa og uredopa;
 - d) et etylenimin eller metylamelamin omfattende altretamin, trietylenmelamin, trietylenfosforamid, trietylentiofosforamid og trimetylolomelamin;
 - e) en nitrogensennep slik som klorambucil, klornafazin, kolofosamid,
 - 25 estramustin, ifosfamid, mekloretoamin, mekloretoaminoksid hydroklorid, melfalan, novembichin, fenesterin, prednimustin, trofosfamid, uracilsennep;
 - f) et nitrosurea slik som karmustin, klorozotocin, fotemustin, lomustin, nimustin, ranimustin;
 - 30 g) et antibiotikum som aklacinomysiner, aktinomyacin, authramycin, azaserin, bleomyciner, kaktinomyacin, calicheamicin, karabycin, karminomyacin, karzinofilin, kromomyciner, daktinomyacin, daunorubicin, detorubicin, 6-diazo-5-okso-L-norleucin, doksorubicin, epirubicin, esorubicin, idarubicin, marcellomyacin, mitomycins, mykofenolsyre,
 - 35 nogalamycin, olivomyciner, peplomycin, potfiromycin, puromycin, quelamicin, rodorubicin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, ubenimex, zinostatin, zorubicin;
 - h) en antimetabolitt slik som metotreksat og 5-FU;

- i) en folsyreanalog slik som denopterin, metotreksat, pteropterin, trimetreksat;
- j) en purinanalog slik som fludarabin, 6-merkaptopurin, tiamiprin, tioguanin;
- 5 k) pyrimidinanaloger slik som ancitabin, azacitidin, 6-azauridin, carmofur, cytarabin, dideoksyuridin, doksifluridin, enocitabin, floksuridin;
- l) et androgen slik som kalusteron, dromostanolonpropionat, epitiostanol, mepitiostan, testolakton;
- m) en anti-adrenal slik som aminoglutetimid, mitotan, trilostan;
- 10 n) et folsyrepåfyllingsmiddel slik som folinsyre
- o) aceglatone; aldofosfamide glykosid; aminolevulinsyre; amsakrin; bestrabucil; bisantren; edatraxate; defofamin; demekolcin; diaziquon; elfornitin; elliptiniumacetat; etoglucid; galliumnitrat; hydroksyurea; lentinan; lonidamin; mitoguazon; mitoksantron; mopidamol; nitrakrin;
- 15 pentostatin; fenamet; pirarubicin; podofyllinsyre; 2-etylhydrazid; prokarbazin; PSK; razoksan; sizofiran; spiro germanium; tenuazonsyre; triaziquon; 2,2',2"-triklortrietylamin; uretan; vindesin; dakarbazin; mannomustin; mitobronitol; mitolaktol; pipobroman; gacytosin; arabinosid; cyklofosfamid; eller tiotepa;
- 20 p) et medlem av taksoid eller taksanfamilie, slik som paklitaxel og analoger derav; klorambucil; gemcitabin; 6-tioguanin; merkaptopurin; metotreksat;
- q) en platina-analog slik som cisplatin og karboplatin;
- r) vinblastin; platina; etoposid; ifosfamid; mitomycin C; mitoksantron;
- 25 vinkristin; vinorelbine; navelbine; novantron; teniposid; daunomycin; aminopterin; xeloda; ibandronat; CPT -11; topoisomerase-hemmer RFS 2000; difluormetylnitritin (DMFO); retinsyre; esperamiciner; eller capecitabin;
- s) en hemmer av reseptortyrosinkinaser og/eller angiogenese, inkludert
- 30 sorafenib, sunitinib, pazopanib, toceranib, vandetanib, cediranib, regorafenib, axitinib, lestaurtinib, erlotinib, gefitinib, BIBW 2992, lapatinib, neratinib
- t) et antihormonalt middel som virker for å regulere eller hemme
- 35 hormonvirkning på svulster så som anti-østrogener, inkludert for eksempel tamoksifen, raloksifen, aromatasehemmende 4(5)-imidazoler, 4-hydroksytamoksifen, trioksifen, keoksifen, LY 117018, onapriston og toremifen; eller

u) et anti-androgen slik som flutamid, nilutamid, bicalutamid, leuprolid og goserelin;

og farmasøytisk akseptable salter, syrer eller derivater av et hvilket som helst av de ovennevnte.