



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3765525 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 47/65 (2017.01)

C07K 5/027 (2006.01)

C07K 16/32 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/46 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.10.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.07.19
(86)	European Application Nr.	19766478.2
(86)	European Filing Date	2019.03.12
(87)	The European Application's Publication Date	2021.01.20
(30)	Priority	2018.03.13, US, 201862642483 P 2018.04.16, US, 201862658477 P 2018.10.10, US, 201862743884 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	HAMBLETT, Kevin, Vancouver, BC V5T 1G4, Canada DAVIES, Rupert H., Vancouver, BC V5T 1G4, Canada RICH, James R., Vancouver, BC V5T 1G4, Canada ROWSE, Gerald J., Vancouver, BC V5T 1G4, Canada FUNG, Vincent K. C., Vancouver, BC V5T 1G4, Canada BARNSCHER, Stuart D., Vancouver, BC V5T 1G4, Canada
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **ANTI-HER2 BIPARATOPIC ANTIBODY-DRUG CONJUGATES AND METHODS OF USE**

(56) References
Cited:

WO-A1-2015/077891

WO-A1-2016/041082

WO-A1-2016/179707

Kevin J. Hamblett, Phil W. Hammond, Stuart D. Barnscher, Vincent K. Fung, Rupert H. Davies, Grant R. Wickman, Andrea Hernandez, To: "Abstract 3914: ZW49, a HER2-targeted biparatopic antibody-drug conjugate for the treatment of HER2-expressing cancers", Cancer research, vol. 78, no. 13, 31 July 2018 (2018-07-31), pages 1-4, XP009523638, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-3914

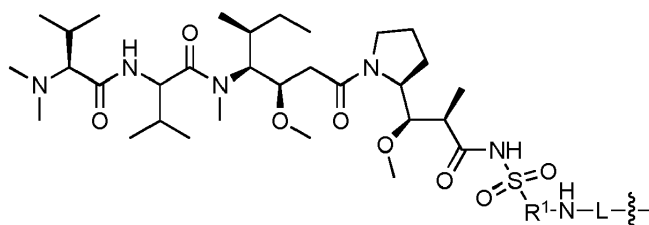
Li John Y; Perry Samuel R; Muniz-Medina Vanessa; Wang Xinzhong; Wetzel Leslie K; Rebelatto Marlon C; Hinrichs Mary Jane Masson; Be: "A Biparatopic HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate Induces Tumor Regression in Primary Models Refractory to or Ineligible for HER2-Targeted Therapy", Cancer Cell, vol. 29, no. 1, 11 January 2016 (2016-01-11), pages 117-129, XP029383988, ISSN: 1535-6108, DOI: 10.1016/j.ccell.2015.12.008

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. Antistofflegemiddelkonjugat omfattende et anti-HER2-biparatopisk antistoff konjugert til en auristatinanalog via et bindeledd (L) ved et lavt gjennomsnittlig legemiddel-til-antistoffforhold (DAR),

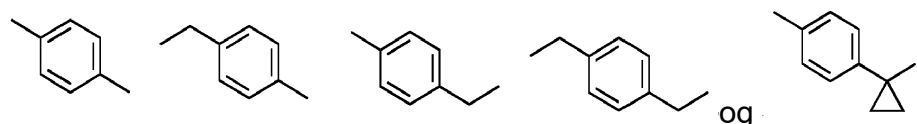
hvor det anti-HER2-biparatopiske antistoffet omfatter en første antigenbindende polypeptidkonstruksjon som binder en første HER2-epitop og en andre antigenbindende polypeptidkonstruksjon som binder en andre HER2-epitop, hvor den første og den andre HER2-epitopen er på forskjellige domener av HER2, hvor auristatinanalogen og bindeleddet har generell formel (X):



(X)

hvor:

R¹ velges fra:

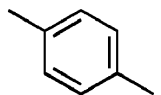


L er bindeleddet; og

⋈ representerer festepunktet av bindeleddet til det anti-HER2-biparatopiske antistoffet, og

hvor det lave gjennomsnittlige DAR-et er et gjennomsnittlig DAR mellom 1,5 og 2,5.

2. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 1, hvor R¹ er:



3. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 1 eller 2, hvori det gjennomsnittlige DAR-et er mellom 1,8 og 2,5.

4. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 1 eller 2, hvori det gjennomsnittlige DAR-et er ca. 2,0.

5. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori konjugatet omfatter mellom ca. 10 % og ca. 30 % DAR0-arter.

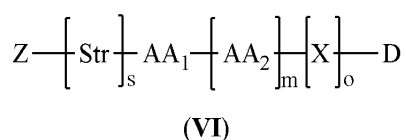
6. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori konjugatet omfatter mellom ca. 10 % og ca. 25 % DAR0-arter.

7. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori konjugatet omfatter mellom ca. 15 % og ca. 25 % DAR0-arter.

8. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori konjugatet omfatter mellom 0 % og ca. 15 % DAR6 eller større arter, eller mellom ca. 0 % og ca. 10 % DAR6 eller større arter.

9. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori L er et spaltbart bindeledd, eventuelt et proteasespaltbart bindeledd.

10. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori L har generell formel **(VI)**:



hvor:

Z er en funksjonell gruppe i stand til å reagere med en målgruppe på det anti-HER2-biparatopiske antistoffet;

Str er en strekker;

AA₁ og AA₂ er hver uavhengig en aminosyre, hvori AA₁-[AA₂]_m danner et proteasespaltningssete;

X er en selvimmolativ gruppe;

D er festepunktet til auristatinanalogen;

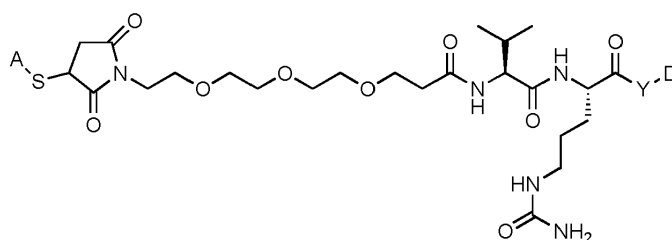
s er 0 eller 1;

m er et heltall mellom 1 og 4, og

o er 0, 1 eller 2,

eventuelt hvori s er 1 og o er 0.

11. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori L har generell formel (IX):



(IX)

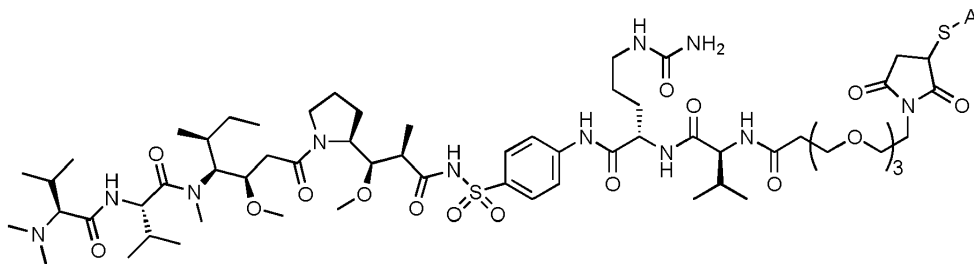
hvori:

A-S- er festepunktet til det anti-HER2-biparatopiske antistoffet;

Y er en eller flere ekstra bindeleddkomponenter, eller er fraværende, og

D er festepunktet til auristatinanalogen.

12. Antistofflegemiddelkonjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori auristatinanalogen og bindeleddet har strukturen:



hvor A-S- er festepunktet til det anti-HER2-biparatopiske antistoffet.

13. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori det anti-HER2-biparatopiske antistoffet binder seg til HER2 med høyere affinitet sammenlignet med et tilsvarende toverdug monospesifikt antistoff, og/eller hvori det anti-HER2-biparatopiske antistoffet viser en høyere internalisering i HER2-uttrykkende celler sammenlignet med et tilsvarende toverdug monospesifikt antistoff.

14. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori den første antigenbindende polypeptidkonstruksjonen er et scFv, og den andre antigenbindende polypeptidkonstruksjonen er et Fab.

15. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori den første HER2-epitopen er på ECD4 av HER2 og den andre HER2-epitopen er på ECD2 av HER2, eventuelt hvori den første antigenbindende polypeptidkonstruksjonen konkurrerer med trastuzumab for binding til HER2, og/eller hvori den andre antigenbindende polypeptidkonstruksjonen konkurrerer med pertuzumab om binding til HER2.

16. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvori:

(a) den første antigenbindende polypeptidkonstruksjonen omfatter CDR-sekvensene fra den ECD4-bindende armen til hvilken som helst av v5019, v5020, v7091, v10000, v6902, v6903 eller v6717, og den andre antigenbindende polypeptidkonstruksjonen omfatter CDR-sekvensene fra den ECD2-bindende armen til hvilken som helst av v5019, v5020, v7091, v10000, v6902, v6903, v6717, v7133, v15079, v15080, v15081, v15082, v15083, v15084 eller v15085 eller

(b) den første antigenbindende polypeptidkonstruksjonen omfatter CDR-sekvensene fra den ECD4-bindende armen til v10000, og den andre antigenbindende polypeptidkonstruksjonen omfatter CDR-sekvensene fra den ECD2-bindende armen til v10000.

17. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvori den første antigenbindende polypeptidkonstruksjonen omfatter CDR-sekvensene angitt i SEQ ID NO: 67, 68, 69, 70, 71 og 72, og den andre antigenbindende polypeptidkonstruksjon omfatter CDR-sekvensene angitt i SEQ ID NO: 27, 28, 29, 39, 40 og 41.

18. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvori den første antigenbindende polypeptidkonstruksjonen omfatter VH-sekvensen som angitt i SEQ ID NO: 66 og VL-sekvensen som angitt i SEQ ID NO: 65, og den andre antigenbindende polypeptidkonstruksjonen omfatter VH-sekvensen som angitt i SEQ ID NO: 38 og VL-sekvensen som angitt i SEQ ID NO: 26.

19. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18, hvori det anti-HER2-biparatopiske antistoffet videre omfatter en oppbygning som er en IgGFc-region, hvori den første og den andre antigenbindende polypeptidkonstruksjonen er operativt bundet til oppbygningen, og hvori IgG Fc-regionen er en heterodimer Fc-region omfattende et modifisert CH3-domene.

20. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 19, hvori det modifiserte CH3-domenet omfatter en første polypeptidsekvens og en andre polypeptidsekvens, og hvori:

(a) den første polypeptidsekvensen av det modifiserte CH3-domenet omfatter aminosyremodifikasjonene L351Y, F405A og Y407V, og den andre polypeptidsekvensen av det modifiserte CH3-domenet omfatter aminosyremodifikasjonene T366L, K392M og T394W; eller

(b) den første polypeptidsekvensen av det modifiserte CH3-domenet omfatter aminosyremodifikasjonene L351Y, F405A og Y407V, og den andre

polypeptidsekvensen av det modifiserte CH3-domenet omfatter aminosyremodifikasjonene T366L, K392L og T394W; eller

(c) den første polypeptidsekvensen av det modifiserte CH3-domenet omfatter aminosyremodifikasjonene T350V, L351Y, F405A og Y407V, og den andre polypeptidsekvensen av det modifiserte CH3-domenet omfatter aminosyremodifikasjonene T350V, T366L, K392M og T394W; eller

(d) den første polypeptidsekvensen av det modifiserte CH3-domenet omfatter aminosyremodifikasjonene T350V, L351Y, F405A og Y407V, og den andre polypeptidsekvensen av det modifiserte CH3-domenet omfatter aminosyremodifikasjonene T350V, T366L, K392L og T394W; eller

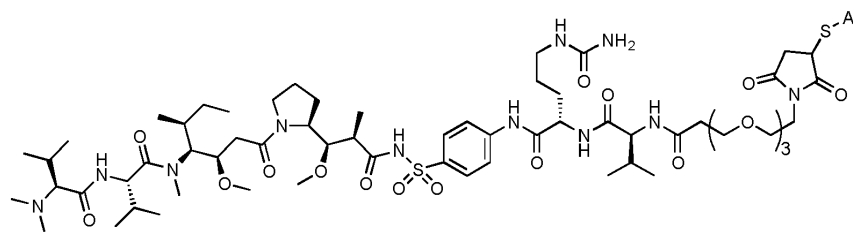
(e) den første polypeptidsekvensen av det modifiserte CH3-domenet omfatter aminosyremodifikasjonene T350V, L351Y, S400E, F405A og Y407V, og den andre polypeptidsekvensen av det modifiserte CH3-domenet omfatter aminosyremodifikasjonene T350V, T366L, N390R, K392M og T394W.

21. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 1, hvori

(a) den første antigenbindende polypeptidkonstruksjonen av det anti-HER2-biparatopiske antistoffet er et scFv omfattende VH-sekvensen som angitt i SEQ ID NO: 66 og VL-sekvensen som angitt i SEQ ID NO: 65, og den andre antigenbindende polypeptidkonstruksjonen av det anti-HER2-biparatopiske antistoffet er et Fab omfattende VH-sekvensen som angitt i SEQ ID NO: 38 og VL-sekvensen som angitt i SEQ ID NO: 26;

(b) det anti-HER2-biparatopiske antistoffet videre omfatter en oppbygning som er en heterodimer IgG Fc-region omfattende et modifisert CH3-domene, hvori den første og den andre antigenbindende polypeptidkonstruksjonen er operativt koblet til oppbygningen, hvori det modifiserte CH3-domenet omfatter en første polypeptidsekvens og en andre polypeptidsekvens, den første polypeptidsekvensen omfattende aminosyremodifikasjonene T350V, L351Y, F405A og Y407V, og den andre polypeptidsekvensen omfattende aminosyremodifikasjonene T350V, T366L, K392L og T394W;

(c) auristatinanalogen og bindeleddet har strukturen:



hvor A-S- er festepunktet til det anti-HER2-biparatopiske antistoffet;

(d) den gjennomsnittlige DAR-en er mellom 1,8 og 2,5, og

(e) konjugatet omfatter mellom ca. 10 % og ca. 25 % DAR0-arter.

22. Farmasøytisk sammensetning omfattende antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 21 og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.

23. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 21 for anvendelse for å behandle en HER2-uttrykkende kreft hos et individ med behov derav.

24. Antistofflegemiddelkonjugatet for anvendelse ifølge krav 23, hvor den HER2-uttrykkende kreften er en brystkreft, en eggstokkreft, en lungekreft eller en magekreft.