



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3805268 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/32 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.01.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.12.04
(86)	European Application Nr.	20191815.8
(86)	European Filing Date	2015.02.27
(87)	The European Application's Publication Date	2021.04.14
(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
(62)	Divided application	EP3110849, 2015.02.27
(73)	Proprietor	Merus N.V., Uppsalalaan 17 3e en 4e verdieping, 3584 CT Utrecht, Nederland
(72)	Inventor	GEUIJEN, Cecilia Anna Wilhelmina, 3584 CT Utrecht, Nederland DE KRUIF, Cornelis Adriaan, 3584 CT Utrecht, Nederland THROSBY, Mark, 3584 CT Utrecht, Nederland LOGTENBERG, Ton, 3584 CT Utrecht, Nederland BAKKER, Alexander Berthold Hendrik, 3584 CT 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 U H ET AL: "The intriguing options of multispecific antibody formats for treatment of cancer", CANCER GENOMICS & PROTEOMICS, INTERNATIONAL INSTITUTE OF ANTICANCER RESEARCH, GR, vol. 10, no. 1, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 1 - 18, XP002728008, ISSN: 1109-6535
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, [retrieved on 20110915], DOI: 10.1016/J.CCR.2011.09.003
DATABASE BIOSIS [online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; March 2014 (2014-03-01), KANG JEFFREY C ET AL: "Engineering multivalent antibodies to target heregulin-induced HER3 signaling in breast cancer cells", XP002802102, Database accession no. PREV201400484181
MABS, vol. 6, no. 2, March 2014 (2014-03-01), pages 340 - 353, ISSN: 1942-0862(print), DOI: 10.4161/MABS.27658

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, [retrieved on 20081007], DOI: 10.1038/SJ.BJC.6604700

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 (2014-03-01), pages 340 - 353, XP002728007

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 omfattende et første antigenbindingssete som binder ErbB-2 og et andre antigenbindingssete som binder ErbB-3, 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,
og 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.
2. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 1, hvori antistoffet omfatter en ErbB-2-spesifikk tungkjedevariabel region valgt fra gruppen som består av de tungkjedevariable regionsekvensene til MF2973, MF3004, MF3958, MF2971, MF3025, MF2916, MF3991, MF3031 og MF3003 som avbildet i figur 16A eller figur 16E, eller hvori antistoffet omfatter en tungkjedevariabel regionsekvens som skiller seg i høyst 15 aminosyrer fra de tungkjedevariable regionsekvensene til MF2973, MF3004, MF3958, MF2971, MF3025, MF2916, MF3991, MF3031 og MF3003 og/eller 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 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.
3. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 1 eller 2, hvori det første antigenbindingssetet omfatter minst CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensene til MF3958, og hvori det andre antigenbindingssetet omfatter minst CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensene til MF3178.
4. Det bispesifikke antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori

den ErbB-2-spesifikke tungkjedevariable regionen er MF3958 og den ErbB-3-spesifikke tungkjedevariable regionen er MF3178.

5. Det bispesifikke antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, som
5 utviser antistoffavhengig cellemediert cytotoxissitet (ADCC), og/eller som er afukosylert for å forsterke ADCC.

6. Det bispesifikke antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, som er et humant eller humanisert antistoff.

10 7. Det bispesifikke antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, omfattende to forskjellige immunglobulintungkjeder med kompatible heterodimeriseringsdomener, for eksempel, hvori de kompatible heterodimeriseringsdomenene er kompatible immunglobulintungkjede-CH3-heterodimeriseringsdomener.

15 8. Det bispesifikke antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori begge armene omfatter en felles lettkjede, for eksempel, hvori den felles lettkjeden er en lettkjede til kimlinjen, fortrinnsvis en omorganisert lettkjede med human kappa til kimlinjen omfattende IgVK1-39-gensegmentet, mest foretrukket den omorganiserte lettkjeden IgVK1-
20 39*01/IGJK1*01 med human kappa til kimlinjen.

9. Det bispesifikke antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori både det første og det andre antigenbindingssettet omfatter det variable domenet til lettkjeden som vist i figur 16c.

25 10. Farmasøytisk sammensetning omfattende et bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9.

30 11. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, 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.

12. Antistoff for anvendelse ifølge krav 11, hvori det bispesifikke antistoffet er for anvendelse for et individ som har en hjertefunksjon som er lavere enn 90 % sammenlignet med

en sunn hjertefunksjon, for eksempel, hvori hjertefunksjonen omfatter ejeksjonsfraksjonen til den venstre ventrikkelen (LVEF).

13. Bispesifikt antistoff omfattende et første antigenbindingssete som binder ErbB-2 og et andre antigenbindingssete som binder ErbB-3 ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9 for anvendelse i behandlingen av en ErbB-2-, ErbB-3- eller ErbB-2/ErbB-3-positiv svulst, hvori behandlingen omfatter administrering av det bispesifikke antistoffet og minst én forbindelse valgt fra gruppen som består av

en inhibitor av en komponent av PI3-kinasereaksjonsveien,

en inhibitor av en komponent av MAPK-reaksjonsveien,

et mikrotubuliforstyrrende legemiddel, for eksempel paklitaksel, og

en HDAC-inhibitor, for eksempel vorinostat,

fortrinnsvis administrere det bispesifikke antistoffet og minst én forbindelse valgt fra gruppen som består av

en tyrosinkinaseinhibitor, for eksempel en tyrosinkinaseinhibitor som omfatter afatinib, lapatinib og/eller neratinib

en PI3Ka-inhibitor, for eksempel BYL719

en Akt-inhibitor, for eksempel MK-2206

en mTOR-inhibitor, for eksempel everolimus

en Src-inhibitor, for eksempel saracatinib

vorinostat og

paklitaksel,

til et individ som har en ErbB-2-, ErbB-3- eller ErbB-2/ErbB-3-positiv tumor.

14. Det bispesifikke antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 11–13, hvori tumorcellen er en brystkreft, magekreft, tykktarmskreft, kolonkreft, gastro-øsofageal kreft, spiserørskreft, endometriekreft, eggstokkreft, leverkreft, lungekreft som inkluderer ikke-småcellet lungekreft, klarcellet sarkom, spyttkjertelkreft, hode- og halskreft, hjernekreft, blærekreft, bukspyttkjertelkreft, prostatakreft, nyrekreft, hudkreft eller melanomcelle.