

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3074424 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

16.05.2025

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

12.02.2025

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07K 16/32 (2006 . 01)
A61K 47/68 (2017 . 01)
A61K 39/00 (2006 . 01)
A61P 35/00 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP14866161.4

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

27.11.2014

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

05.10.2016

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

27.11.2014 PCT/CA2014051140

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

27.11.2013 US US201361910026 P
06.06.2014 US US201462009125 P

20.05.2014 US US201462000908 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Zymeworks BC Inc., Suite 800 - 114 East 4th Avenue, Vancouver, BC V5T 1G4, (CA)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• WEISSER, Nina E., Vancouver, BC V5T 1G4, (CA)
2• NG, Gordon Yiu Kon, Vancouver, BC V5T 1G4, (CA)
3• WICKMAN, Grant Raymond, Vancouver, BC V5T 1G4, (CA)
4• DIXIT, Surjit Bhimarao, Vancouver, BC V5T 1G4, (CA)
5• ESCOBAR-CABRERA, Eric, Vancouver, BC V5T 1G4, (CA)
6• SANCHES, Mario, Vancouver, BC V5T 1G4, (CA)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Patentia Oy, Vakkatie 26c, 00430 Helsinki, (FI)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Bispesifiset antigeeniä sitovat konstruktit, jotka kohdistuvat HER2:een
BISPECIFIC ANTIGEN-BINDING CONSTRUCTS TARGETING HER2

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Antigeenia sitova konstrukti, johon sisältyy
ensimmäinen antigeenia sitova polypeptidikonstrukti, joka sitoo
5 monovalenttisesti ja spesifisesti HER2 (human epidermal growth factor
receptor 2) ECD2 (extracellular domain 2) -antigeenin HER2:ta
ekspressoivassa solussa, ja
toinen antigeenia sitova polypeptidikonstrukti, joka sitoo monovalenttisesti
ja spesifisesti HER2 ECD4 (ekstrasellulaarinen domeeni 4) -antigeenin
10 HER2:ta ekspressoivassa solussa,
jolloin:
 - i. ensimmäinen antigeenia sitova polypeptidikonstrukti on Fab
ja käsittää ensimmäisen raskasketjun variaabelin polypeptidin VH1, johon
sisältyy ECD2:n VH, joka sitoo SEQ ID NO:221:n (v7091)
15 polypeptidikonstruktiin ja ensimmäinen variaabeli kevytketjupolypeptidi
VL1, johon sisältyy ECD2:n VL, joka sitoo SEQ ID NO:35:n (v7091)
polypeptidikonstruktiin, ja
toinen antigeenia sitova polypeptidikonstrukti on scFv ja käsittää toisen
raskasketjun variaabelin polypeptidin VH2, johon sisältyy SEQ ID NO:
20 305:n (v7091) ECD4:ää sitovan polypeptidikonstruktiin VH:n ja toisen
variaabelin kevytketjun polypeptidin VL2, johon sisältyy ECD4:n VL, joka
sitoo SEQ ID NO:297:n (v7091) polypeptidikonstruktiin; tai
 - ii. ensimmäinen antigeenia sitova polypeptidikonstrukti on Fab
ja käsittää ensimmäisen raskasketjun variaabelin polypeptidin VH1, johon
25 sisältyy ECD2:n VH, joka sitoo SEQ ID NO:99:n (v10000)
polypeptidikonstruktiin, ja ensimmäisen variaabeli kevytketjupolypeptidi
VL1:n, johon sisältyy ECD2:n VL, joka sitoo SEQ ID NO:71:n (v10000)
polypeptidikonstruktiin, ja toisen antigeenia sitova konstrukti on scFv ja

käsittää toisen variaabelin raskasketjun polypeptidin VH2, johon sisältyy ECD4:n VH, joka sitoo SEQ ID NO: 305:n (v10000)

polypeptidikonstruktin, ja toinen variaabelin kevytketjupolypeptidin VL2, joka käsittää ECD4:n VL, joka sitoo SEQ ID NO:297:n (v10000)

5 polypeptidikonstruktin; ja

ensimmäinen ja toinen linkkeripolypeptidi, jolloin ensimmäinen ja toinen linkkeripolypeptidi käsittävät kukin immunoglobuliinin sarana-alueen polypeptidin, joka on valittu seuraavista IgG1-, IgG2- tai IgG4-sarana-alue, jolloin ensimmäinen linkkeripolypeptidi on toiminnallisesti kytketty

10 ensimmäiseen antigeenia sitovaan polypeptidikonstruktin ja toinen linkkeripolypeptidi on toiminnallisesti liitetty toiseen antigeenia sitovaan polypeptidikonstruktin,

jolloin linkkeripolypeptidit ovat kytketty kovalenttisesti toisiinsa,

ja jolloin linkkeripolypeptidit ovat kytketty toiminnallisesti

15 heterodimeeriseen Fc-alueeseen;

jolloin antigeenia sitovalla konstruktilla on kyky välittää ADCC.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen antigeenia sitova konstrukt, mihin sisältyy

20 kevytketjupolypeptidi sisältäen aminohapposekvenssin SEQ ID NO:33 ja raskasketjupolypeptidi sisältäen aminohapposekvenssin SEQ ID NO:219, ja kolmas polypeptidi sisältäen aminohapposekvenssin SEQ ID NO:295.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen antigeenia sitova konstrukt, mihin sisältyy

25

kevytketjupolypeptidi sisältäen aminohapposekvenssin SEQ ID NO:69 ja raskasketjupolypeptidi sisältäen aminohapposekvenssin SEQ ID NO:97 ja

kolmas polypeptidi sisältäen aminohapposekvenssin SEQ ID NO:295.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen antigeenia sitova konstrukt, jolloin

5 ensimmäinen antigeenia sitova polypeptidikonstrukt estää pertutsumabin sitoutumista ECD2:een 50 % tai enemmän kompetitiivisessa sitoutumismäärityksessä, ja/tai

toinen antigeenia sitova polypeptidi estää trastutsumabin sitoutumista ECD4:ään 50 % tai enemmän kompetitiivisessa sitoutumismäärityksessä.

10

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen antigeenia sitova konstrukt, jolloin (i) ensimmäinen antigeenia sitova polypeptidikonstrukt käsittää aminohapposekvenssin, joka on vähintään 95 %, 96 %, 97 %, 98 % tai 99 % identtinen (a) ensimmäisen antigeenia sitovan polypeptidikonstruktin

15 (v10000) kanssa, johon sisältyy SEQ ID NO:97 (raskasketju) ja SEQ ID NO:69 (kevytketju) tai (b) ensimmäinen antigeenia sitova polypeptidikonstrukt (v7091), johon sisältyy SEQ ID NO: 219 (raskasketju) and SEQ ID NO: 33 (kevytketju), ja (ii) toinen antigeenia sitova polypeptidikonstrukt käsittää aminohapposekvenssin, joka on vähintään 95
20 %, 96 %, 97 %, 98 % tai 99 % identtinen SEQ ID NO:295:n (raskasketju) kanssa.

6. Jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukainen antigeenia sitova konstrukt, jolloin heterodimeerinen Fc sisältää yhden tai useampia

25 modifikaatioita ainakin yhdessä CH3-sekvensseistä, valinnaisesti jolloin heterodimeerinen Fc käsittää yhden tai useampia modifikaatioita vähintään yhdessä CH3-sekvensseistä, jotka edistävät heterodimeerin, jonka stabiilius

on verrattavissa villityypin homodimeeriseen Fc:hen muodostumista.

7. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen antigeenia sitova konstrukti, mihin sisältyy

- 5 i. heterodimeerisen IgGI Fc, joka sisältää modifikaatiot T350V_L351Y_F405A_Y407V ensimmäisessä Fc-polypeptidissä ja modifikaatiot T366I_N390R_K392M_T394W toisessa Fc-polypeptidissä;
- ii. heterodimeerinen IgGI Fc, joka sisältää modifikaatiot
10 L351Y_S400E_F405A_Y407V ensimmäisessä Fc-polypeptidissä ja modifikaatiot T350V_T366L_K392L_T394W toisessa Fc-polypeptidissä;
- iii. heterodimeerinen IgGI Fc, joka sisältää modifikaatiot L351Y_F405A_Y407V ensimmäisessä Fc-polypeptidissä ja
15 modifikaatiot T366L_K392M_T394W toisessa polypeptidissä;
- iv. heterodimeerinen IgGI Fc, joka sisältää modifikaatiot L351Y_F405A_Y407V ensimmäisessä Fc-polypeptidissä ja modifikaatiot T366L_K392L_T394W toisessa Fc-polypeptidissä;
- v. heterodimeerinen IgGI Fc, joka sisältää modifikaatiot
20 T350V_L351Y_F405A_Y407V ensimmäisessä Fc-polypeptidissä ja modifikaatiot T350V_T366L_K392L_T394W toisessa Fc-polypeptidissä;
- vi. heterodimeerinen IgGI Fc, joka sisältää modifikaatiot T350V_L351Y_F405A_Y407V ensimmäisessä Fc-polypeptidissä ja
25 modifikaatiot T350V_T366L_K392M_T394W toisessa Fc-polypeptidissä; tai
- vii. heterodimeerinen IgGI Fc, joka sisältää modifikaatiot T350V_L351Y_S400E_F405A_Y407V ensimmäisessä Fc-

polypeptidissä ja modifikaatiot

T350V_T366L_N390R_K392M_T394W toisessa Fc-polypeptidissä, EU-numeroinnin mukaan verrattuna villityypin homodimeeriseen Fc:hen.

- 5 8. Jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukainen antigeenia sitova konstrukt, jolloin heterodimeerisen Fc:n CH2-domeeni(t) käsittää yhden tai useampia modifikaatioita.
9. Jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukainen antigeenia sitova
- 10 konstrukt, jolloin:
 - a) heterodimeerinen Fc sisältää yhden tai useampia modifikaatioita Fc-gamma-reseptorien selektiivisen sitoutumisen edistämiseksi, ja/tai
 - b) konstrukt on glykosyloitu, jolloin konstrukt on valinnaisesti afukosyloitu ja/tai
 - 15 c) konstrukt on konjugoitu lääkkeeseen ja valinnaisesti jolloin lääkeaine on maitansiini (DM1), tai jolloin konstrukt on konjugoitu DM1:een SMCC-linkkerin kanssa.
10. Farmaseuttinen koostumus, mikä käsittää jonkin edeltävän
- 20 patenttivaatimuksen mukaisen antigeenia sitovan konstruktin ja farmaseuttisen kantajan, jolloin farmaseuttinen kantaja käsittää valinnaisesti puskurin, antioksidantin, pienen molekyylipainon molekyylin, lääkkeen, proteiinin, aminohapon, hiilihydraatin, lipidin, kelatoivan aineen, stabilointiaineen tai täyteaineen.
- 25 11. Farmaseuttinen koostumus käytettäväksi lääkkeessä, mikä käsittää minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-9 mukaisen antigeenia sitovan

konstruktiin.

12. Jonkin patenttivaatimuksen 1-9 mukainen antigeenia sitova konstrukti tai patenttivaatimuksen 11 mukainen farmaseuttinen koostumus
- 5 käytettäväksi syövän hoitomenetelmässä, jolloin syöpä on HER2:ta ilmentävä (HER2+) kasvain kohteessa.
13. Antigeenia sitova konstrukti käytettäväksi tai farmaseuttinen koostumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 12 mukaisesti, jolloin kasvain
- 10 on haimasyöpä, pään ja kaulan syöpä, keuhkasyöpä, mahasyöpä, paksusuolen syöpä, rintasyöpä, munuaissyöpä, kohdunkaulan syöpä, munasarjasyöpä, kohdun limakalvosyöpä, kohdun syöpä, pahanlaatuinen melanooma, nielusyöpä, virtsarakon syöpä, suusyöpä tai ihosyöpä, valinnaisesti jolloin kasvain sisältää soluja, jotka ekspressoivat keskimäärin
- 15 10 000 tai enemmän HER2-kopiota kasvainsolua kohti.
14. Antigeenia sitova konstrukti käytettäväksi tai farmaseuttinen koostumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 12 tai 13 mukaisesti, jolloin kasvain on HER2 1+, HER2 2+ tai HER2 3+ immunohistokemialla (IHC)
- 20 määritettynä, valinnaisesti jolloin kasvain ekspressoii HER2:ta tasolla 2+ tai alempana IHC:n määrittämänä.
15. Antigeenia sitova konstrukti käytettäväksi tai farmaseuttinen koostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksen 12-14 mukaisesti,
- 25 a) jolloin kohdetta ei ole aiemmin hoidettu anti-HER2-vasta-aineella, tai
- b) mikä kasvain on resistentti tai refraktiivinen pertutsumabille, trastutsumabille ja/tai TDM1:lle, tai

c) jolloin kohdetta on aiemmin hoidettu pertutsumabilla, trastutsumabilla ja/tai TDM1:llä.

16. Antigeenia sitova konstrukti käytettäväksi tai farmaseuttinen
 5 koostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksen 12-15 mukaisesti, jolloin antaminen tapahtuu injeksiolla tai infuusiolla.
17. Antigeenia sitova rakennelma käytettäväksi tai farmaseuttinen
 koostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksen 12-16 mukaisesti,
 10 mikä lisäksi käsittää sen, että kohteelle annetaan lisäainetta, valinnaisesti kemoterapeuttista ainetta, ja valinnaisesti jolloin
- i. kasvain on ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ja lisäaine on yksi tai useampi seuraavista: sisplatiini, karboplatiini, paklitakseli, albumiiniin sitoutunut paklitakseli, dosetakseli, gemsitabiini, vinorelbiini,
 15 irinotekaani, etoposidi, vinblastiini tai pemetreksedi;
 - ii. kasvain on maha- tai mahasyöpä, ja lisäaine on yksi tai useampi seuraavista: 5-fluorourasiili (foliinihapon kanssa tai ilman), kapesitabiini, karboplatiini, sisplatiini, dosetakseli, epirubisiini, irinotekaani, oksaliplatiini tai paklitakseeli;
 - 20 iii. kasvain on haimasyöpä ja lisäaine on yksi tai useampi seuraavista: gemsitabiini, folfirinoksi, abraksaani tai 5-fluorourasiili;
 - iv. kasvain on estrogeeni- ja/tai progesteroniposiivinen rintasyöpä, ja lisäaine on yksi tai useampi (a) doksorubisiinin ja epirubisiinin yhdistelmä, (b) paklitakselin ja dosetakselin yhdistelmä tai (c)
 25 fluorourasiilin, syklofosfamidin ja karboplatiinin yhdistelmä;
 - v. kasvain on pään ja kaulan syöpä, ja lisäaine on yksi tai useampi seuraavista: paklitakseli, karboplatiini, doksorubisiini tai sisplatiini; tai

vi. kasvain on munasarjasyöpä ja lisäaine on yksi tai useampi sisplatiini, karboplatiini tai taksaani, kuten paklitakseli tai dosetakseli.

18. Patenttivaatimuksen 12 mukaisesti käytettävä antigeenia sitova

5 konstruktio tai farmaseuttinen koostumus käytettäväksi, jolloin:

kasvain käsittää HER2 1+ ihmisen rintatiehyen ER+ (estrogen receptor-positive) karsinoomasolun, HER2 2+/3+ ihmisen ER+, HER2-amplifioidun rintasyöpäsolun tai ihmisen HER2 0+/1+ kolminkertaisesti negatiivisen rintasyöpäsolun; tai

10 antigeenia sitova konstruktio on konjugoitu maitansiiniin (DM1) ja kasvaimeen sisältyy ihmisen HER2 0+ rintatiehyekarsinooman (Basal B, Mesenchymal-like triple negative) solu, HER2 2+ ER+ rintakarsinooma, tai ihmisen HER2 0+ metastaatinen rintasyöpäsolu (ER-, HER2-amplifioitu, luminaalinen A, TN).

15

19. Menetelmä HER2:n havaitsemiseksi tai mittaamiseksi näytteessä,

jolloin menetelmä käsittää näytteen saattamisen kosketukseen

patenttivaatimusten 1-9 mukaisen antigeenia sitovan konstruktin kanssa ja sitoutuneen kompleksin havaitsemisen tai mittaamisen.

20

20. In vitro -menetelmä HER2:ta ekspressoivan kasvainsolun tappamiseksi

tai kasvun estämiseksi, sisältäen solun saattaminen kosketukseen

patenttivaatimusten 1-9 mukaisen antigeenia sitovan konstruktin kanssa.

25 21. Patenttivaatimuksen 20 mukainen menetelmä, jolloin kasvainsolu on

solu valitaan seuraavista haiman kasvainsolulinjat BxPC3, Capan-1,

MiaPaca2; keuhkon kasvainsolulinjat Calu-3, NCI-H322; pään ja kaulan

kasvainsolulinjat Detroit 562, SCC-25, FaDu; kolorektaaliset

kasvainsolulinjat HT29, SNU-C2B; mahalaukun kasvainsolulinja NCI-N87; rintakasvainsolulinjat MCF-7, MDAMB175, MDAMB361, MDA-MB-231, BT-20, JIMT-1, SkBr3, BT-474; kohdun kasvainsolulinja TOV-112D; ihokasvainsolulinja Malme-3M; kohdunkaulan kasvainsolulinjat Caski, MS751; virtsarakon kasvainsolulinja T24, munasarjakasvainsolulinjat CaOV3 ja SKOV3.

22. Patenttivaatimuksen 20 mukainen menetelmä, missä kasvainsolu valitaan seuraavista HER2 2/3+, geeniamplifioitu munasarjasyöpäsolu, HER2 0+/1+ kolminkertaisesti negatiivinen rintasyöpäsolu; ER+, HER2 1+ rintasyöpäsolu; trastutsumabiresistentti HER2 2+ rintasyöpäsolu; ER+, HER2+ rintasyöpäsolu; tai HER2 3+ rintasyöpäsolu.

23. Menetelmä patenttivaatimusten 1-9 mukaisten konstruktien valmistamiseksi, mihin sisältyy isäntäsolun viljely olosuhteissa, jotka ovat sopivia antigeenia sitovan konstruktin ekspressoimiseen, missä isäntäsolu käsittää polynukleotidin, joka koodaa patenttivaatimusten 1-9 mukaista antigeenia sitovaa konstruktia, ja konstruktin puhdistaminen.

24. Eristetty polynukleotidi tai eristettyjen polynukleotidien setti, mikä koodaa patenttivaatimusten 1-9 mukaista antigeenia sitovaa konstruktia, jolloin valinnaisesti polynukleotidi tai polynukleotidien setti on cDNA.

25. Patenttivaatimuksen 24 mukainen eristetty polynukleotidi tai eristettyjen polynukleotidien setti, mikä koodaa seuraavia (i) SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 33 ja SEQ ID NO: 295 tai (ii) SEQ ID NO:97, SEQ ID NO:69 ja SEQ ID NO:295.

26. Vektori tai vektoreiden setti, mikä sisältää patenttivaatimuksen 24 tai 25 mukaisen polynukleotidin tai polynukleotidien setin valinnaisesti valittuna ryhmästä, mikä koostuu seuraavista plasmidi, virusvektori, ei-episomaalinen nisäkäsvektori, ekspressiovektori, ja rekombinantti ekspressiovektori.
27. Eristetty solu, mihin sisältyy patenttivaatimuksen 24 tai 25 mukainen polynukleotidi tai polynukleotidien setti tai patenttivaatimuksen 26 mukainen vektori tai vektoreiden setti, valinnaisesti jolloin eristetty solu on hybridooma, kiinalaisen hamsterin munasarjan (CHO) solu tai HEK293 solu.
28. Kitti, mihin sisältyy jonkin patenttivaatimuksen 1-9 mukainen konstrukti ja käyttöohjeet.
29. Konstrukti käytettäväksi tai farmaseuttinen koostumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 12 mukaisesti, jolloin HER2+ kasvain on (i) HER2 3+ estrogeenireseptori negatiivinen (ER-), progesteronireseptori negatiivinen (PR-), trastutsumabiresistentti, kemoterapiaresistentti invasiivinen duktaalinen rintasyöpä, (ii) HER2 3+, ER-, PR-, trastutsumabiresistentti tulehduksellinen rintasyöpä, (iii) HER2 3+, ER-, PR-, invasiivinen duktaalinen karsinooma tai (iv) HER2 2+ HER2 geeni, joka amplifioi trastutsumabi- ja pertutsumabiresistenttiä rintasyöpää.