



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2358755 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.01.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.09.02
(86)	European Application Nr.	09752708.9
(86)	European Filing Date	2009.11.18
(87)	The European Application's Publication Date	2011.08.24
(30)	Priority	2008.11.21, US, 116825 P 2009.06.24, US, 219903 P
(84)	Designated Contracting States:	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 SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(73)	Proprietor	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US-USA
(72)	Inventor	DAVIES, Julian, Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, US-USA LIU, Ling, Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, US-USA LU, Jirong, Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, US-USA VAILLANCOURT, Peter, Edward, Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, US-USA WORTINGER, Mark, Andrew, Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, US-USA ZENG, Wei, Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **c-MET ANTIBODIES**

(56) References Cited:

WO-A1-96/38557
WO-A1-2005/016382
WO-A2-2004/072117
WO-A2-2007/126799
TSENG JEFFREY R ET AL: "Preclinical efficacy of the c-Met inhibitor CE-355621 in a U87 MG mouse xenograft model evaluated by 18F-FDG small-animal PET." JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE : OFFICIAL PUBLICATION, SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE JAN 2008, vol. 49, no. 1, January 2008 (2008-01), pages 129-134, XP002562169 ISSN: 0161-5505
MICHAUD NEIL R ET AL: "Targeting the hepatocyte growth factor receptor c-Met with neutralizing human monoclonal antibodies for the treatment of cancer.(abstract 3027)"

PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL MEETING, vol. 47, April 2006 (2006-04), pages 712-713, XP002562170 & 97TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH (AACR); WASHINGTON, DC, USA; APRIL 01 -05, 2006 ISSN: 0197-016X
VAN DOR HORST E H ET AL: "Discovery of fully human anti-MET monoclonal antibodies with antitumor activity against jhik enk mum hi ml hi colon cancer tumor models in vivo", NEOPLASIA, NEOPLASIA PRESS, ANN ARBOR, MI, US, vol. 11, no. 4, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 355-364, XP008118189, ISSN: 1522-8002

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. c-Met monoklonalt antistoff eller antigen-bindende fragment derav, omfattende tre lettkjede komplementær-bestemmende regioner (LCDR-er) og tre tungkjede komplementær-bestemmende regioner (HCDR-er), hvori LCDR1 omfatter aminosyresekvensen SVSSSVSSIYLH (SEQ ID NO: 53), LCDR2 omfatter aminosyresekvensen STSNLAS (SEQ ID NO: 54), LCDR3 omfatter aminosyresekvensen QVYSGYPLT (SEQ ID NO: 56), HCDR1 omfatter aminosyresekvensen GYTFTDYMH (SEQ ID NO: 65), HCDR2 omfatter aminosyresekvensen RVNPNRRGTTYNQKFEG (SEQ ID NO: 68), og HCDR3 omfatter aminosyresekvensen ANWLDY (SEQ ID NO: 69).
2. Monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 1, som binder en epitop i α -kjeden til humant c-Met og induserer internalisering av humant c-Met på celleoverflaten.
3. Monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 1 eller krav 2, som induserer hepatocyttevekstfaktor (HGF)-uavhengig internalisering av humant celleoverflate-c-Met.
4. Monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori det monoklonale antistoffet eller antigenbindende fragment derav binder i en aminosyresekvens valgt fra:
- a) ₁₂₁VVDTTYDDQL₁₃₀ (SEQ ID NO:77),
 - b) ₁₃₁ISCGSVNRGTCQRHVFPNHHTADIQS₁₅₆ (SEQ ID NO:78),
 - c) ₁₇₉ALGAKVLSSVKDRFINF₁₉₅ (SEQ ID NO:79), og
 - d) ₂₁₆VRRLKETKDGFM₂₂₇ (SEQ ID NO:80).
5. Det monoklonale antistoffet eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori antistoffet eller antigenbindende fragment derav binder i en aminosyresekvens valgt fra:
- a. ₁₂₃DTYYDD₁₂₈ (SEQ ID NO:81),
 - b. ₁₄₄HVFPNHHTADIQS₁₅₆ (SEQ ID NO: 82),
 - c. ₁₉₂FINF₁₉₅ (SEQ ID NO:83), og
 - d. ₂₂₀KETKDGFM₂₂₇ (SEQ ID NO:84).

6. Monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori det monoklonale antistoffet eller antigenbindende fragment derav binder en aminosyresekvens i den konformasjonelle epitopen karakterisert ved ₁₂₃DTYYDD₁₂₈ (SEQ ID NO:81),
 5 ₁₄₄HVFPNHNTADIQS₁₅₆ (SEQ ID NO: 82), ₁₉₂FINF₁₉₅ (SEQ ID NO:83) og til og med ₂₂₀KETKDGFM₂₂₇ (SEQ ID NO:84).

7. Monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, som omfatter en lettkjede variabel region (LCVR) og en tungkjede variabel region (HCVR), hvori LCVR-en omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 5, og HCVR-en omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 17.

10

8. Monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, omfattende en lettkjede med en kappa konstant region og en tungkjede med en IgG4 tungkjede konstant region.

15

9. Monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 omfattende en lettkjede kodet av polynukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO: 35, og en tungkjede kodet av polynukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO: 47.

20

10. Monoklonalt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 omfattende to lettkjeder kodet av polynukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO: 35 og to tungkjeder kodet av polynukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO: 47.

25

11. Monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori aminosyresekvensen til lettkjeden er identisk med aminosyresekvensen kodet av polynukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO: 35; og aminosyresekvensen til tungkjeden er identisk med aminosyresekvensen kodet av polynukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO: 47.

30

12. Monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 og 10, omfattende to lettkjeder hvori aminosyresekvensen til lettkjeden er identisk med aminosyresekvensen kodet av polynukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO: 35; og to tungkjeder hvori

35

aminosyresekvensen til tungkjeden er identisk med aminosyresekvensen kodet av polynukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO: 47.

5 13. Monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, omfattende en lettkjede med aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:29 og en tungkjede med en IgG4 tungkjede konstant region.

10 14. Monoklonalt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 og 13 omfattende to lettkjeder med aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:29 og to tungkjeder med en IgG4 tungkjede konstant region.

15 15. Farmasøytisk sammensetning omfattende det monoklonale antistoffet eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene og en farmasøytisk akseptabel bærer, tynner eller eksipient.

16. Monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 til anvendelse i terapi.

20 17. Monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 til anvendelse i behandling av kreft hos et menneske.

25 18. Monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 17, hvori kreften er gastrisk kreft, nyrekreft, kolorektal kreft, hode- og halskreft, prostatakreft, melanom eller lungekreft.