



KORRIGERT FORSIDE / CORRECTED FRONT COVER

(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2538976 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.03.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.11.30
(86)	European Application Nr.	11748067.3
(86)	European Filing Date	2011.02.24
(87)	The European Application's Publication Date	2013.01.02
(30)	Priority	2010.02.24, US, 307797 P 2010.05.20, US, 346595 P 2010.11.12, US, 413172 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:	ME
(73)	Proprietor	Immuno *en, Inc., 830 Winter Street, Waltham, MA 02451, US-USA
(72)	Inventor	AB, Olga, 26 Bayberry Circle, MillisMassachusetts 02054, US-USA TAVARES, Daniel, 27 Sylvester Road, NatickMassachusetts 01760, US-USA RUI, Lingyun, 11 Arrowhead Road, WestonMassachusetts 02493, US-USA PAYNE, Gillian, 21 Oakvale Road, WabanMassachusetts 02468, US-USA GOLDMAKHER, Viktor S., 74 Pelham Street, NewtonMassachusetts 02459, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge

(54) Title **IMMUNOCONJUGATES AGAINST FOLATE RECEPTOR 1 AND USES THEREOF**

(56) References
Cited:

WO-A1-97/11971
WO-A1-2008/031577
WO-A1-2008/072723
WO-A1-2009/087978
WO-A2-94/29351
WO-A2-2005/080431
WO-A2-2006/116592
WO-A2-2007/094754
WO-A2-2008/101231
CN-A- 101 139 613
CN-A- 101 440 130
US-A1- 2003 028 009
US-A1- 2003 148 406
US-A1- 2003 157 090
US-A1- 2003 229 208
US-A1- 2003 233 675
US-A1- 2004 031 072
US-A1- 2004 087 478
US-A1- 2004 157 214

US-A1- 2004 170 630
 US-A1- 2004 180 386
 US-A1- 2005 025 763
 US-A1- 2005 244 901
 US-A1- 2006 030 524
 US-A1- 2006 110 771
 US-A1- 2006 228 349
 US-A1- 2006 239 910
 US-A1- 2007 041 985
 US-A1- 2007 098 719
 US-A1- 2007 294 782
 US-A1- 2008 081 047
 US-A1- 2008 104 734
 US-A1- 2008 181 888
 US-A1- 2008 227 704
 US-A1- 2008 260 748
 US-A1- 2009 104 215
 US-A1- 2009 136 516
 US-A1- 2009 169 547
 US-A1- 2009 186 027
 US-A1- 2009 215 165
 US-A1- 2009 280 128
 US-A1- 2009 285 813
 US-A1- 2009 317 921
 US-A1- 2009 324 491

SINGH RAJEEVA ET AL: "Antibody-cytotoxic agent conjugates: preparation and characterization", METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY, HUMANA PRESS INC, NJ, US, vol. 525, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 445-467, XP008155909, ISSN: 1064-3745

CHEN J ET AL: "ANTIBODY-CYTOTOXIC AGENT CONJUGATES FOR CANCER THERAPY", EXPERT OPINION ON DRUG DELIVERY, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 2, no. 5, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 873-890, XP008060439, ISSN: 1742-5247, DOI: 10.1517/17425247.2.5.873

YUAN Y ET AL: "Expression of the folate receptor genes FOLR1 and FOLR3 differentiates ovarian carcinoma from breast carcinoma and malignant mesothelioma in serous effusions", HUMAN PATHOLOGY, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 40, no. 10, 1 October 2009 (2009-10-01), pages 1453-1460, XP026599723, ISSN: 0046-8177, DOI: 10.1016/J.HUMPATH.2009.02.013 [retrieved on 2009-05-19]

SMITH-JONES ET AL: "Preclinical radioimmunotargeting of folate receptor alpha using the monoclonal antibody conjugate DOTA-MORAb-003", NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, ELSEVIER, NY, US, vol. 35, no. 3, 17 March 2008 (2008-03-17), pages 343-351, XP022537635, ISSN: 0969-8051, DOI: 10.1016/J.NUCMEDBIO.2007.12.008

DATABASE UNIPROT [Online] 28 July 2009 LIM ET AL., XP008164408 Database accession no. C5A929_BURGL

DATABASE UNIPROT [Online] 29 April 2008 COPELAND ET AL., XP008164407 Database accession no. B1G510_9BURK

DATABASE UNIPROT [Online] 05 February 2008 NISHIYAMA ET AL., XP008164405 Database accession no. A9SZW6_PHYPA.

ARMSTRONG ET AL.: '8000 Efficacy and safety of farletuzumab, a humanized monoclonal antibody to folate receptor alpha, in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer subjects: preliminary data from a phase-2 study' EUR. J. CANCER SUPPLEMENTS vol. 7, no. 2, September 2009, page 450, XP026690328

MANTOVANI L T ET AL: "Folate binding protein distribution in normal tissues and biological fluids from ovarian carcinoma patients as detected by the monoclonal antibodies MOv18 and MOv19", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON, vol. 30, no. 3, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 363-369, XP026207901, ISSN: 0959-8049, DOI: 10.1016/0959-8049(94)90257-7 [retrieved on 1994-01-01]

CONDE F P ET AL: "The Aspergillus toxin restriction is a suitable cytotoxic agent for generation of immunoconjugates with monoclonal antibodies directed against human carcinoma cells", EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING LTD, GB, vol. 178, no. 3, 2 January 1989 (1989-01-02), pages 795-802, XP002368963, ISSN: 0014-2956, DOI: 10.1111/J.1432-1033.1989.TB14511.X

Patrizia Casalini ET AL: "Use of combination of monoclonal antibodies directed against three distinct epitopes of a tumor-associated antigen: Analysis of cell binding and internalization", International Journal of Cancer, vol. 48, no. 2, 10 May 1991 (1991-05-10), pages 284-290, XP055218102, ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.2910480222

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. Immunkonjugat som har formelen (A) - (L) - (C), hvori:

- (A) er et antistoff- eller antigenbindende fragment,
- (L) er et bindeledd, og
- (C) er en maytansinoid- eller en maytansinoidanalog,

hvori bindeleddet (L) binder (A) til (C),
hvori (A) velges fra gruppen som består av:

- i) et humanisert antistoff- eller antigenbindende fragment derav som spesifikt binder en human folatreseptor 1, hvori det antistoff- eller antigenbindende fragmentet derav omfatter:

- (a) en CDR1-tungkjede omfattende GYFMN (SEQ ID NO: 1), en CDR2-tungkjede omfattende RIHPY-DGDTFYNQKFQG (SEQ ID NO: 2), og en CDR3-tungkjede omfattende YDGSRAMDY (SEQ ID NO: 3), og
- (b) en CDR1-lettkjede omfattende KASQSVSF AGTSLMH (SEQ ID NO: 7), en CDR2-lettkjede omfattende RASNLEA (SEQ ID NO: 8), og en CDR3-lettkjede omfattende QQSREYPYT (SEQ ID NO: 9),

- ii) et humanisert antistoff- eller antigenbindende fragment derav som spesifikt binder den humane folatreseptoren 1 omfattende det tungkjedevariable domenet av SEQ ID NO: 4, og det lettkjedevariable domenet av SEQ ID NO: 10 eller SEQ ID NO: 11,

- iii) et humanisert antistoff- eller antigenbindende fragment derav som spesifikt binder den humane folatreseptoren 1 omfattende tungkjeden av SEQ ID NO: 6 og lettkjeden av SEQ ID NO: 12 eller 13, eller

- iv) et humanisert antistoff- eller antigenbindende fragment derav omfattende en tungkjede kodet av DNA-plasmidet deponert hos ATCC den 7. april 2010, og som har ATCC-deponeringsnr. PTA-10772 og en lettkjede kodet av plasmidet DNA deponert hos ATCC den 7. april 2010, og som har ATCC-deponeringsnr. PTA-10773 eller 10774.

2. Immunkonjugatet ifølge krav 1, videre **karakterisert ved at** (L) er et bindeledd valgt fra gruppen som består av et spaltbart bindeledd, et ikke-spaltbart bindeledd, et hydrofilt bindeledd, og et dikarboksylyrebasert bindeledd.

3. Immunkonjugatet ifølge krav 2, hvori bindeleddet velges fra gruppen som består av *N*-suksinimidyl 4-(2-pyridylditio)-2-sulfobutanoat (sulfo-SPDB), *N*-suksinimidyl 4-(2-pyridylditio)butanoat (SPDB), *N*-suksinimidyl-[(*N*-maleimidopropionamido)-tetraetylglykol]ester (NHS-PEG4-maleimid), *N*-suksinimidyl 4-(2-pyridylditio)pentanoat (SPP), *N*-suksinimidyl 4-(2-pyridylditio)-2-sulfo-pentanoat (sulfo-SPP), *N*-suksinimidyl 4-(maleimidometyl)sykloheksankarboksylat (SMCC), *N*-sulfosuksinimidyl 4-(maleimidometyl)sykloheksankarboksylat (sulfo-SMCC), og *N*-suksinimidyl 4-(jodacetyl)-aminobenzoat (SIAB).

4. Immunkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori maytansinoidet er *N*(2')-deacetyl-*N*2'-(4-merkapt-4-metyl-1-oksopentyl)-maytansin eller *N*(2')-deacetyl-*N*(2')-(3-merkapt-1-oksopropyl)-maytansin.

5. Immunkonjugatet ifølge krav 1, som har formelen (A) - (L) - (C), hvori:

(A) er et humanisert antistoff- eller antigenbindende fragment derav som spesifikt binder en human folatreseptor 1, hvori det antistoff- eller antigenbindende fragmentet derav omfatter:

(a) en CDR1-tungkjede omfattende GYFMN (SEQ ID NO: 1), en CDR2-tungkjede omfattende RIHPY-DGDTFYNQKFQG (SEQ ID NO: 2), og en CDR3-tungkjede omfattende YDGSRAMDY (SEQ ID NO: 3), og

(b) en CDR1-lettkjede omfattende KASQSVSFAGTSLMH (SEQ ID NO: 7), en CDR2-lettkjede omfattende RASNLEA (SEQ ID NO: 8), og en CDR3-lettkjede omfattende QQSREYPYT (SEQ ID NO: 9),

hvori

(L) er *N*-suksinimidyl 4-(2-pyridylditio)butanoat (SPDB) eller *N*-suksinimidyl 4-(2-pyridylditio)-2-sulfobutanoat (sulfo-SPDB), og

(C) er *N*(2')-deacetyl-N2'-(4-merkapt-4-metyl-1-oksopentyl)-maytansin eller *N*(2')-deacetyl-N(2')-(3-merkapt-1-oksopropyl)-maytansin,

hvori bindeleddet (L) binder (A) til (C).

6. Immunkonjugatet ifølge krav 1, som har formelen (A) - (L) - (C), hvori

i)

(A) er et humanisert antistoff omfattende det tungkjedevariable domenet av SEQ ID NO: 4, og det lettkjedevariable domenet av SEQ ID NO: 10 eller SEQ ID NO: 11,

(L) er *N*-suksinimidyl 4-(2-pyridylditio)-2-sulfobutanoat (sulfo-SPDB), og

(C) er *N*(2')-deacetyl-N2'-(4-merkapt-4-metyl-1-oksopentyl)-maytansin,

ii)

(A) er et humanisert antistoff omfattende det tungkjedevariable domenet av SEQ ID NO: 4, og det lettkjedevariable domenet av SEQ ID NO: 10 eller SEQ ID NO: 11,

(L) er *N*-suksinimidyl-[(*N*-maleimidopropionamido)-tetraetylglykol]ester (NHS-PEG4-maleimid), og

(C) er *N*(2')-deacetyl-N2'-(4-merkapt-4-metyl-1-oksopentyl)-maytansin,

iii)

(A) er et humanisert antistoff omfattende det tungkjedevariable domenet av SEQ ID NO: 4, og det lettkjedevariable domenet av SEQ ID NO: 10 eller SEQ ID NO: 11,

(L) er *N*-suksinimidyl 4-(2-pyridylditio)butanoat (SPDB), og

(C) er *N*(2')-deacetyl-N2'-(4-merkapt-4-metyl-1-oksopentyl)-maytansin,

iv)

(A) er et humanisert antistoff omfattende det tungkjedevariable domenet av SEQ ID NO: 4, og det lettkjedevariable domenet av SEQ ID NO: 10 eller SEQ ID NO: 11,

(L) er *N*-suksinimidyl 4-(2-pyridylditio)-2-sulfopentanoat (sulfo-SPP), og

(C) er *N*(2')-deacetyl-N(2')-(3-merkapt-1-oksopropyl)-maytansin, eller

v)

(A) er et humanisert antistoff omfattende det tungkjedevariable domenet av SEQ ID NO: 4, og det lettkjedevariable domenet av SEQ ID NO: 10 eller SEQ ID NO: 11,

(L) er *N*-suksinimidyl 4-(2-pyridylditio)pentanoat (SPP), og

(C) er *N*(2')-deacetyl-N(2')-(3-merkapt-1-oksopropyl)-maytansin,

hvor i bindeleddet (L) binder (A) til (C), særlig hvor i

(A) er et humanisert antistoff omfattende det tungkjedevariable domenet av SEQ ID NO: 4, og det lett kjedevariable domenet av SEQ ID NO: 10 eller SEQ ID NO: 11, (L) er *N*-suksinimidyl 4-(2-pyridylditio)-2-sulfobutanoat (sulfo-SPDB), og (C) er *N*(2')-deacetyl-*N*2'-(4-merkapt-4-metyl-1-oksopentyl)-maytansin,

hvor i (L) binder (A) til (C).

7. Immunkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 videre omfattende 2-6 (C), særlig

i) videre omfattende et andre (C),
ii) videre omfattende et andre og en tredje (C), eller
iii) videre omfattende et andre, en tredje og en fjerde (C), fortrinnsvis videre omfattende 3-4 (C).

8. Immunkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor i det antistoff- eller antigenbindende fragmentet omfatter et Fab, et Fab', et F(ab')₂, et Fd, et enkeltkjedet Fv eller scFv, et disulfidbundet Fv, et intrabody, et IgG-CH₂, et minibody, et F(ab')₃, et tetrabody, et triabody, et diabody, DVD-Ig, Fcab, mAb₂, et (scFv)₂, eller et scFv-Fc.

9. Immunkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor i det antistoff- eller det antigenbindende fragmentet binder til en human folatreseptor 1 med en K_d på 1,0 til 10 nM, fortrinnsvis binder det til en human folatreseptor 1 med en K_d på 1,0 nM eller bedre, særlig hvor i bindingsaffiniteten måles ved strømningscytometri, Biacore eller radioimmunanalyse.

10. Farmasøytisk sammensetning omfattende immunkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 og en farmasøytisk akseptabel bærer, fortrinnsvis hvor i immunkonjugatene har et gjennomsnitt på 3 til 4 (C) per (A), særlig hvor i immunkonjugatene har et gjennomsnitt på $3,5 \pm 0,5$ (C) per (A).

11. Diagnostisk reagens omfattende immunkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor i den diagnostiske reagensen videre omfatter en etikett, fortrinnsvis hvor i etiketten velges fra gruppen som består av et radiomerke, en fluorfor, en kromofor, et avbildningsmiddel og et metallion.

12. Immunkonjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse ved behandling av kreft i et individ.

13. Immunkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse ifølge krav 12, hvor i kreften velges fra gruppen som består av eggstokkreft, hjernekreft, brystkreft, livmorkreft, livmorslimhinnekreft, bukspyttkjertelkreft, nyrekreft, kreft i bukhinnen og lungekreft, særlig hvor i kreften er eggstokkreft, livmorkreft, livmorslimhinnekreft, kreft i bukhinnen, eller en lungekreft, mer spesielt, hvor i kreften er eggstokkreft.

14. Immunkonjugat for anvendelse ved behandling av kreft i et individ, hvor i immunkonjugatet har formelen (A) - (L) - (C), hvor i:

(A) er et antistoff- eller antigenbindende fragment derav som spesifikt binder en human folatreseptor 1, hvor i det antistoff- eller det antigenbindende fragmentet

derav omfatter det tungkjedevariable domenet av SEQ ID NO: 4 og det
lettkjedevariable domenet av SEQ ID NO: 10 eller SEQ ID NO: 11,
(L) er bindeleddet *N*-suksinimidyl 4-(2-pyridylditio)-2-sulfobutanoat (sulfo-SPDB), og
(C) er cytotoxinet *N*(2')-deacetyl-*N*2'-(4-merkapt-4-metyl-1-oksopentyl)-maytansin,

hvor (L) binder (A) til (C), særlig hvor kreften velges fra gruppen som består av eggstokkreft, hjernekreft, brystkreft, livmorkreft, livmorslimhinnekreft, bukspyttkjertelkreft, nyrekreft, kreft i bukhinnen og lungekreft, særlig hvor kreften er eggstokkreft, livmorkreft, livmorslimhinnekreft, kreft i bukhinnen, eller en lungekreft.

- 15.** Immunkonjugatet ifølge krav 14 for anvendelse ifølge krav 14, hvor kreften er eggstokkreft, livmorkreft, livmorslimhinnekreft eller kreft i bukhinnen.