



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2668209 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.06.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.12.30
(86)	European Application Nr.	12738907.0
(86)	European Filing Date	2012.01.20
(87)	The European Application's Publication Date	2013.12.04
(30)	Priority	2011.01.24, US, 201161435510 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	Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA National Research Council of Canada, 1200 Montreal Road Building M-58, Ottawa, Ontario K1A 0R6, Canada
(72)	Inventor	TIKHOMIROV, Ilia Alexandre, 954 The Queensway, TorontoOntario M8Z 1P5, Canada JARAMILLO, Maria L., 183 Westcroft, BeaconsfieldQuébec H9W 2M2, Canada O'CONNOR-MCCOURT, Maureen D., 186 Sherbrooke, BeaconsfieldQuébec H9W 1P2, Canada SULEA, Traian, 61 Old Forest, KirklandQuébec H9J 3A2, Canada GILBERT, Renald, 5261 Avenue Doherty, MontrealQuébec H4V 2B4, Canada GAILLET, Bruno, 1772 Place Marseille, Sainte JulienneQuébec J0K 2T0, Canada BAARDSNES, Jason, 6-1840 Rue Mullins, MontrealQuébec H3K 1N8, Canada BANVILLE, Myriam, 595 Lajeunesse, LavalQuébec H7X 3K4, Canada GROTHER, Suzanne, 688 Beatty, MontrealQuébec H4H 1X8, Canada
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54)	Title	ANTIBODIES SELECTIVE FOR CELLS PRESENTING EGFR AT HIGH DENSITY
------	-------	--

(56) References

Cited:

WO-A2-2008/104183

WO-A1-96/40210

STEPHEN I. RUDNICK ET AL: "Affinity and Avidity in Antibody-Based Tumor Targeting", CANCER BIOTHERAPY & RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 24, no. 2, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 155-161, XP055069540, ISSN: 1084-9785, DOI: 10.1089/cbr.2009.0627

DONALDSON, J. M. ET AL.: 'Design And Development Of Masked Therapeutic Antibodies To Limit Off- Target Effects: Application To Anti-EGFR Antibodies.' CANCER BIOL THER vol. 8, November 2009, pages 2147 - 2152, XP009135774

BOLAND, W ET AL.: 'The Emerging Role Of Nimotuzumab In The Treatment Of Non-Small Cell Lung Cancer.' BIOLOGICS vol. 4, 09 November 2010, pages 289 - 298, XP055115351

Ilia A. Tikhomirov ET AL: "Binding Properties of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Targeted Monoclonal Antibodies: Factors Contributing to Differences in Observed Clinical Profiles (A36)", AACR Cancer Clinical Trials and Personalized Medicine, 1 August 2008 (2008-08-01), XP055197559, Retrieved from the Internet:

URL:http://ymbiosciences.q4web.com/files/doc_downloads/Nimotuzumab/poster_nimo_AACR_Translational_Med_2008_v001_q194wg.pdf [retrieved on 2015-06-23]

GRETA GARRIDO ET AL: "Bivalent binding by intermediate affinity of nimotuzumab: A contribution to explain antibody clinical profile", CANCER BIOLOGY & THERAPY, vol. 11, no. 4, 15 February 2011 (2011-02-15), pages 373-382, XP055197571, ISSN: 1538-4047, DOI: 10.4161/cbt.11.4.14097

ARLHEE DIAZ MIQUELI ET AL: "Biological Activity In Vitro of Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies with Different Affinities", HYBRIDOMA, vol. 26, no. 6, 1 December 2007 (2007-12-01), pages 423-432, XP055197602, ISSN: 1554-0014, DOI: 10.1089/hyb.2007.0516

A. TALAVERA ET AL: "Nimotuzumab, an Antitumor Antibody that Targets the Epidermal Growth Factor Receptor, Blocks Ligand Binding while Permitting the Active Receptor Conformation", CANCER RESEARCH, vol. 69, no. 14, 15 July 2009 (2009-07-15) , pages 5851-5859, XP055197598, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4518

CROMBET T ET AL: "Use of the Humanized Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody h-R3 in Combination with Advanced Head and Neck Cancer Patients", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US, vol. 22, no. 9, 1 May 2004 (2004-05-01), pages 1646-1654, XP008131473, ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2004.03.089

MASAYUKI ODA ET AL: "Reevaluation of stoichiometry and affinity/avidity in interactions between anti-hapten antibodies and mono- or multi-valent antigens", MOLECULAR IMMUNOLOGY, vol. 37, no. 18, 1 December 2000 (2000-12-01), pages 1111-1122, XP055197715, ISSN: 0161-5890, DOI: 10.1016/S0161-5890(01)00028-1

MELARKODE RAMAKRISHNAN ET AL: "Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin", MABS, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 41-48, XP055173443,

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. Epidermalt vekstfaktorreseptorantistoff (EGFR-antistoff) som fortrinnsvis binder seg til sykdomsceller som har en EGFR-tetthet større enn en normal EGFR-tetthet, hvori
5 sykdomscellene har mer enn 10 000 EGFR-molekyler per celle og de normale cellene har ikke mer enn 10 000 EGFR-molekyler per celle, EGFR-antistoffet omfattende en tungkjede og en lett kjede, hver kjede har en konstant region og en variabel region, hver variable region omfattende rammeverkregionsekvenser av cetuksimab og komplementaritetsbestemmende regioner (CDR-er), hvori CDR-ene har en
10 aminosyresekvens angitt nedenfor:

For tungkjeden:

CDR1	NYGVH	(SEQ ID No. 1)
CDR2	VIWSGGNTD ⁵⁸ YNTPFTS	(SEQ ID No. 2)
CDR3	ALTY ¹⁰¹ Y ¹⁰² D ¹⁰³ YE ¹⁰⁵ FAY	(SEQ ID No. 3)

For lett kjeden:

CDR1	RASQSIGTNIH	(SEQ ID No. 4)
CDR2	ASE ⁵³ SIS	(SEQ ID No. 5)
CDR3	QQNNNW ⁹⁴ PTT	(SEQ ID No. 6)

hvor minst én av E⁵³ er substituert med K⁵³; D⁵⁸ er substituert med N⁵⁸; W⁹⁴ er substituert med A⁹⁴; Y¹⁰¹ er substituert med A¹⁰¹; Y¹⁰² er substituert med A¹⁰²; D¹⁰³ er
15 substituert med N¹⁰³; E¹⁰⁵ er substituert med Q¹⁰⁵, hvori den substituerte aminosyren gir antistoffet en redusert EGFR-bindingsaffinitet (Kd) som er 1,0 nM eller svakere, hvori når D⁵⁸ er substituert med N⁵⁸ er dette i kombinasjon med D¹⁰³ substituert med N¹⁰³ og når E¹⁰⁵ er substituert med Q¹⁰⁵ er dette i kombinasjon med D⁵⁸ substituert med N⁵⁸ og D¹⁰³ er substituert med N¹⁰³.

2. Antistoffet ifølge krav 1, hvori Y¹⁰¹ er substituert med A¹⁰¹, Y¹⁰² er substituert med A¹⁰² eller D¹⁰³ er substituert med N¹⁰³.

3. Antistoffet ifølge krav 1 eller 2, hvori E^{53} og Y^{102} er begge substituert.
4. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori E^{53} er substituert med K^{53} og Y^{102} er substituert med A^{102} .
- 5
5. Antistoffet ifølge krav 1, hvori E^{53} er substituert med K^{53} .
6. Antistoffet ifølge krav 1, hvori W^{94} er substituert med A^{94} .
- 10 7. Antistoff ifølge et hvilket som helst foregående krav, antistoffet har den konstante regionsekvensen til cetuksimab.
8. Antistoff ifølge krav 1, som er $[D^{58}N, D^{103}N]$ cetuksimab.
- 15 9. Toverdig fragment av et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–8 som fortrinnsvis binder til sykdomsceller som har en EGFR-tetthet større enn en normal EGFR-tetthet.
10. Konjugat omfattende et cytotoksin eller en detekterbar markør og, konjugert dertil,
20 et antistoff eller et toverdige fragment derav som definert ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9.
11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og et
25 EGFR-antistoff, toverdige fragment derav og/eller konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10.
12. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11 eller et EGFR-antistoff ifølge et
hvilket som helst av kravene 1 til 8, et toverdige fragment ifølge krav 9 og/eller et
30 konjugat ifølge krav 10 for anvendelse som et medikament.

13. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11 eller et EGFR-antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, et toverdig fragment ifølge krav 9 og/eller et konjugat ifølge krav 10 for anvendelse ved behandling av kreft.

- 5 **14.** Sammensetning for anvendelse ifølge krav 13, hvori kreften er EGFR-presenterende kreftformer som inkluderer hode- og nakkekreftformer, særlig plateepitelkarsinom i hodet og nakken, kolorektale kreftformer, gastrointestinale kreftformer, hjernesvulster inkludert glioblastomer og svulster i lungene inkludert ikke-småcellet lungekarsinom, og i bryst, bukspyttkjertel, spiserør, nyre, eggstokk, livmorhals og prostata.