



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2731972 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
G01N 33/82 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.06.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.12.20
(86)	European Application Nr.	12736054.3
(86)	European Filing Date	2012.07.13
(87)	The European Application's Publication Date	2014.05.21
(30)	Priority	2011.07.15, US, 201161508444 P 2012.02.28, US, 201261604412 P 2012.02.29, US, 201261604954 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	Eisai R&D Management Co., Ltd., 6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, JP-Japan
(72)	Inventor	O'SHANNESY, Daniel, John, 515 Gerloff Road, Schwenksville, PA 19473, US-USA
(74)	Agent or Attorney	ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTI-FOLATE RECEPTOR ALPHA ANTIBODIES AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2008/031577, WO-A2-2006/116592, WO-A2-2012/061759, 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 PRESS, OXFORD, GB, 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], EBEL WOLFGANG ET AL: "Preclinical evaluation of MORAb-003, a humanized monoclonal antibody antagonizing folate receptor-alpha", CANCER IMMUNITY, ACADEMY OF CANCER IMMUNOLOGY, CH, vol. 7, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 6-13, XP009142767, ISSN: 1424-9634, BUENO R ET AL: "The alpha folate receptor is highly activated in malignant pleural mesothelioma", JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY, MOSBY-YEAR BOOK, INC., ST. LOUIS, MO, US, vol. 121, no. 2, 1 February 2001 (2001-02-01), pages 225-233, XP002356784, ISSN: 0022-5223, DOI: 10.1067/MTC.2001.111176 cited in the application, SMITH AMY E ET AL: "A novel monoclonal

antibody for detection of folate receptor alpha in paraffin-embedded tissues.", HYBRIDOMA (2005) OCT 2007 LNKD-PUBMED:17979543, vol. 26, no. 5, October 2007 (2007-10), pages 281-288, XP002683583, ISSN: 1554-0014, JASON A KONNER ET AL: "Farletuzumab, a humanized monoclonal antibody against folate receptor alpha, in epithelial ovarian cancer: a phase I study", CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 16, no. 21, 1 November 2010 (2010-11-01), pages 5288-5295, XP002675051, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0700 [retrieved on 2010-09-20], CORNEY L ET AL: "Chimeric murine-human antibodies directed against folate binding receptor are efficient mediators of ovarian carcinoma cell killing", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 54, no. 9, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 2448-2455, XP002989898, ISSN: 0008-5472, EATI BASAL ET AL: "Functional Folate Receptor Alpha Is Elevated in the Blood of Ovarian Cancer Patients", PLOS ONE, vol. 4, no. 7, 20 July 2009 (2009-07-20), page e6292, XP55022613, DOI: 10.1371/journal.pone.0006292

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

- 5 1. Isolert antistoff eller et antigenbindende fragment derav, spesifikt for folat-reseptor-
 alfa (FR α) omfattende en lett kjede CDR1 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO:
 26, en lett kjede CDR2 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 27, en lett kjede
 CDR3 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 28, en tung kjede CDR1 som har
 aminosyresekvensen SEQ ID NO: 30, en tung kjede CDR2 som har
 aminosyresekvensen SEQ ID NO: 31, og en tung kjede CDR3 som har
 aminosyresekvensen SEQ ID NO: 32.
- 10 2. Isolerte antistoff eller det antigenbindende fragment ifølge krav 1, der antistoffet er et
 murint antistoff, et kimært antistoff eller et humanisert antistoff.
- 15 3. Isolerte antistoff eller antigenbindende fragment ifølge krav 1, som har en variabel
 region for den lette kjeden omfattende aminosyresekvensen SEQ ID NO: 29, og/eller
 en tung kjede variabel region omfattende aminosyresekvensen SEQ ID NO: 33.
- 20 4. Isolert polynukleotid som koder for et antistoff eller et antigenbindende fragment
 derav, spesifikt for folatreseptor-alfa (FR α) der den lette kjeden CDR1 til det kodede
 antistoffet omfatter aminosyresekvensen SEQ ID NO: 26, den lette kjeden CDR2 til
 det kodede antistoffet omfatter aminosyresekvensen SEQ ID NO: 27, den lette kjeden
 CDR3 til det kodede antistoffet omfatter aminosyresekvensen SEQ ID NO: 28, den
 tunge kjeden CDR1 til det kodede antistoffet omfatter aminosyresekvensen SEQ ID
25 NO: 30, den tunge kjeden CDR2 til det kodede antistoffet omfatter
 aminosyresekvensen SEQ ID NO: 31, og den tunge kjeden CDR3 til det kodede
 antistoffet omfatter aminosyresekvensen SEQ ID NO: 32.
- 30 5. Polynukleotidet ifølgekrav 4, som omfatter nukleotidsekvensene SEQ ID NO: 61
 og 65.
- 35 6. Isolerte polynukleotid ifølge krav 4, som omfatter nukleinsyresekvensene SEQ
 ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63 og
 SEQ ID NO: 64.
- 40 7. følgeektor som omfatter det isolerte polynukleotidet til ett av kravene 5 til 6.
8. En rekombinant celle som omfatter vektoren i krav 7.
9. Rekombinante celle i krav 8, der cellen er en eukaryot celle, en plantecelle eller en
 bakterie.
- 45 10. Isolert antistoff som er spesifikt for folatreseptor-alfa (FR α) produsert av cellelinjen som
 er deponert hos ATCC med tilgangsnummeret PTA-11885.
11. Fremgangsmåte for detektering av folatreseptor-alfa (FR α) eller kreft som uttrykker
 FR α i en biologisk prøve, som omfatter eksponering av prøven for antistoffet ifølge
 krav 1 eller 10 eller det antigenbindende fragmentet derav, og detektering av
 folatreseptor-alfa (FR α).

12. Fremgangsmåten i krav 11, der den biologiske prøven stammer fra et menneske, en gnager, en ikke-menneskelig primat, kanin eller hund.
- 5 13. Fremgangsmåte for diagnostisering av kreft som uttrykker folatreseptor-alfa hos et subjekt, omfattende:
- 10 a. eksponering av en biologisk prøve fra subjektet for antistoffet ifølge krav 1 eller 10, eller et antigenbindende fragment av derav;
- 15 b. kvantifisering av mengden av folatreseptor-alfa (FR α) som foreligger i prøven;
- c. sammenligning av mengden av folatreseptor-alfa (FR α) som foreligger i prøven med en kjent standard; og
- d. fastsettelse av hvorvidt subjektets nivåer av folatreseptor-alfa (FR α) faller innenfor nivåene for folatreseptor-alfa (FR α) som er forbundet med kreft.
- 20 14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, der en oppdagelse av at subjektets adenokarsinom celler uttrykker folatreseptor-alfa indikerer at subjektet vil ha høyere sannsynlighet for en forbedret 5-års overlevelsrate enn hvis adenokarsinomcellene ikke uttrykker folatreseptor-alfa.
- 25 15. Fremgangsmåte for overvåking av kreft som uttrykker folatreseptor-alfa hos et subjekt, omfattende:
- 30 a. eksponering av en biologisk prøve fra subjektet for antistoffet ifølge krav 1 eller 10, eller et antigenbindende fragment derav;
- 35 b. kvantifisering av mengden av folatreseptor-alfa (FR α) som foreligger i prøven som er bundet av antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav;
- c. sammenligning av mengden av folatreseptor-alfa (FR α) som foreligger i prøven med
- i. en kjent standard, eller
- ii. en biologisk prøve som oppnås fra subjektet på et tidligere tidspunkt; og
- 40 d. fastsettelse av hvorvidt subjektets nivåer av folatreseptor-alfa (FR α) viser kreftprogresjon, -regresjon eller -stabilitet.
- 45 16. Fremgangsmåte ifølge ett av kravene 11 til 15, der den biologiske prøven stammer fra urin, blod, serum, plasma, spytt, ascites, sirkulerende celler, sirkulerende tumorceller, celler som ikke er forbundet med vev, vev, kirurgisk resektet tumorvev, biopsier, aspirasjonsprøver med fin nål eller histologiske preparater.
- 50 17. Fremgangsmåte ifølge krav 13, der kreften er brystkreft, kreft i skjoldbruskkjertelen, kolorektal kreft, endometrialkreft, egglederkreft eller eggstokkreft.
18. Fremgangsmåte ifølge krav 17, der kreften er lungekreft.

19. Fremgangsmåte ifølge krav 18, der lungekreften er adenokarsinom.

20. Fremgangsmåte ifølge krav 13, der den kjente standarden omfatter

5

a. nivåene av folatreseptor-alfa (FR α) som stammer fra subjekter identifisert som kreftfrie eller fra et preparat av et folatreseptorprotein i en kjent konsentrasjon;

b. FR α -nivåer som stammer fra identifiserte subjekter som har kreft som uttrykker folatreseptor-alfa på et tidlig stadium;

10

c. FR α -nivåer som stammer fra identifiserte subjekter som har kreft som uttrykker folatreseptor-alfa på et mellomliggende stadium;

d. FR α -nivåer som stammer fra identifiserte subjekter som har kreft som uttrykker folatreseptor-alfa på et sent stadium;

15

21. Fremgangsmåten i krav 20, der kreften er brystkreft, kreft i skjoldbruskkjertelen, kolorektal kreft, endometrialkreft, egglederkreft, eggstokkreft eller lungekreft.

20

22. Fremgangsmåte ifølge ett av kravene 13 til 21, som videre omfatter, etter dette eksponeringstrinnet, eksponering av den biologiske prøven fra subjektet mot et annet antistoff eller et antigenbindende fragment derav, valgt fra:

i. antistoffet ifølge krav 1;

25

ii. antistoffet ifølge krav 10;

30

iii. et isolert antistoff eller et antigenbindende fragment derav, spesifikt for folatreseptor-alfa (FR α) som omfatter en lett kjede CDR1 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 10, en lett kjede CDR2 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 11, en lett kjede CDR3 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 12, en tung kjede CDR1 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 14, en tung kjede CDR2 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 15, og en tung kjede CDR3 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 16;

35

iv. et isolert antistoff som er spesifikk for folatreseptor-alfa (FR α) produsert av cellelinjen som er innregistrert hos ATCC med tilgangsnummeret PTA-11884;

40

v. et isolert antistoff eller et antigenbindende fragment derav, spesifikt for folatreseptor-alfa (FR α) som omfatter en lett kjede CDR1 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 18, en lett kjede CDR2 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 19, en lett kjede CDR3 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 20, en tung kjede CDR1 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 22, en tung kjede CDR2 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 23, og en tung kjede CDR3 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 24;

45

vi. et isolert antistoff som er spesifikk for folatreseptor-alfa (FR α) produsert av cellelinjen som er deponert hos ATCC med tilgangsnummeret PTA-11886;

50

vii. et isolert antistoff eller et antigenbindende fragment derav, spesifikt for folatreseptor-alfa (FR α) som omfatter en lett kjede CDR1 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 2, en lett kjede CDR2 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 3, en lett kjede CDR3 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 4, en tung kjede CDR1 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 6, en tung kjede CDR2 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 7, og en tung kjede CDR3 som har

55

aminosyresekvensen SEQ ID NO: 8; og

viii. et isolert antistoff som er spesifikk for folatreseptor-alfa (FR α) produsert av cellelinjen som er deponert hos ATCC med tilgangsnummeret PTA-11887;

der det andre antistoffet er forskjellig fra den første.

23. Fremgangsmåte ifølge krav 22, der den biologiske prøven fra subjektet eksponeres for antistoffet i krav 1 eller krav 10 eller det antigenbindende fragmentet derav, og deretter eksponeres for:

a. et isolert antistoff eller et antigenbindende fragment derav, spesifikt for folatreseptor-alfa (FR α) som omfatter en lett kjede CDR1 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 10, en lett kjede CDR2 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 11, en lett kjede CDR3 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 12, en tung kjede CDR1 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 14, en tung kjede CDR2 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 15, og en tung kjede CDR3 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 16;

b. et isolert antistoff som er spesifikt for folatreseptor-alfa (FR α) produsert av cellelinjen som er deponert hos ATCC med tilgangsnummeret PTA-11884;

c. et isolert antistoff eller et antigenbindende fragment derav, spesifikt for folatreseptor-alfa (FR α) omfattende en lett kjede CDR1 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 18, en lett kjede CDR2 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 19, en lett kjede CDR3 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 20, en tung kjede CDR1 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 22, en tung kjede CDR2 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 23, og en tung kjede CDR3 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 24;

d. et isolert antistoff som er spesifikt for folatreseptor-alfa (FR α) produsert av cellelinjen som er deponert hos ATCC med tilgangsnummeret PTA-11886;

e. et isolert antistoff eller et antigenbindende fragment derav, spesifikt for folatreseptor-alfa (FR α) omfattende en lett kjede CDR1 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 2, en lett kjede CDR2 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 3, en lett kjede CDR3 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 4, en tung kjede CDR1 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 6, en tung kjede CDR2 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 7, og en tung kjede CDR3 som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 8;

f. et isolert antistoff som er spesifikt for folatreseptor-alfa (FR α) produsert av cellelinjen som er deponert hos ATCC med tilgangsnummeret PTA-11887.

24. Fremgangsmåte ifølge ett av kravene 15 til 21, der fremgangsmåten gjennomføres etter at subjektet er behandlet for kreft.

25. Fremgangsmåte ifølge ett av kravene 11 til 24, der antistoffet eller antistoff-fragmentet er merket.

- 5 **26.** Fremgangsmåte ifølge krav 25, der merkingen er en radioaktiv merking, en fluorescerende merking, en epitop-tagg, biotin, en kromoformering, en ECL-merking eller et enzym.
- 10 **27.** Fremgangsmåte ifølge ett av kravene 11 til 24, der den eksponerte folatreseptor-alfaen (FR α) er eller ikke er bundet til en celle.
- 10 **28.** Fremgangsmåte ifølge ett av kravene 11 til 24, der nærværet av folatreseptor-alfa (FR α) i prøven detekteres med Western blot, immunhistokjemi, flowcytometri, radioimmunanalyse, immunpresipitasjon, elektrokjemiluminescence-basert immunanalyse (ECLIA) eller ELISA.
- 15 **29.** Et kit for detektering av nærvær av folatreseptor-alfa (FR α) i en biologisk prøve, omfattende minst ett antistoff av krav 1 eller krav 10, eller et antigenbindende fragment derav.
- 20 **30.** Et kit for detektering av nærvær av folatreseptor-alfa (FR α) i en biologisk prøve, omfattende:
- 25 minst ett antistoff av krav 1 eller krav 10, eller et antigenbindende fragment derav;
- 25 der det inkluderte antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav er festet til en solid støtte.
- 30 **31.** Et kit for detektering av nærvær av folatreseptor-alfa (FR α) i en biologisk prøve, omfattende:
- 30 minst ett antistoff av krav 1 eller krav 10, eller et antigenbindende fragment derav;
- 35 der det inkluderte antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav, er merket på en detekterbar måte.
- 40 **32.** Fremgangsmåte ifølge krav 13 eller 14, der nivåene for subjektets folatreseptor-alfa (FR α) viser den typen kreft som subjektet lider av.
- 40 **33.** Fremgangsmåte ifølge krav 32, der kreften er adenokarsinom i lunge eller plateepitelcelle-lunge-karsinom.
- 45 **34.** Isolerte antistoff ifølge ett av kravene 1 til 3 eller 10, der antistoffet er merket på en detekterbar måte.
- 45 **35.** Antistoff ifølge krav 34, der den detekterbare merkingen er en radioaktiv merking, en epitoptagg, biotin, en kromoformering, en ECL-merking eller et enzym.
- 50 **36.** Antistoff ifølge krav 35, der merkingen er ruthenium, ^{111}In -DOTA, ^{111}In -dietyltriainpentaeddiksyre (DTPA), pepperrot-peroksidase, alkalisk fosfatase og beta-galactosidase eller polyhistidin.
- 50 **37.** Fremgangsmåte ifølge ett av kravene 11 til 21, der antistoffet eller det

antigenbindende fragmentet er festet på en fast støtte.

- 5 **38.** Fremgangsmåte ifølge krav 13 eller 14, som videre omfatter forutsigelse av et gunstig resultat for et subjekt som har adenokarsinom som uttrykker folatreseptor-alfa (FR α), der et gunstig resultat er definert som å oppnå en økt 5-års overlevelsesrate.