



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2841575 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/40 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.06.26
(86)	European Application Nr.	13782061.9
(86)	European Filing Date	2013.04.27
(87)	The European Application's Publication Date	2015.03.04
(30)	Priority	2012.04.27, US, 201261639376 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:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Millennium Pharmaceuticals, Inc., 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	FRANK, Helen, Alison, 7 Queens Circle, Sharon, MA 02067, USA MCDONALD, Alice, A., 25 Swampscott Avenue, Swampscott, MA 01907, USA O'KEEFE, Theresa, L., 20 Richgrain Avenue, Waltham, MA 02453, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTI-GCC ANTIBODY MOLECULES AND USE OF SAME TO TEST FOR SUSCEPTIBILITY TO GCC-TARGETED THERAPY
(56)	References Cited:	US-A1- 2011 110 936, WO-A1-2010/065293, WO-A1-2011/050242, WO-A1-2014/134311 BHANDARI ET AL.: 'Functional Inactivation of the Human Guanylyl Cyclase C Receptor: Modeling and Mutation of the Protein Kinase-like Domain' BIOCHEMISTRY vol. 40, no. 31, 07 August 2001, pages 9196 - 9206, XP055171134 FREEMAN J W ET AL: "DISCRIMINATION OF EPITOPES IDENTIFIED BY MONOCLONAL ANTIBODIES BY COMPETITIVE BINDING TO NITROCELLULOSE BOUND ANTIGENS", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, vol. 78, no. 2, 1985, pages 259-266, ISSN: 0022- 1759 Glenn E. Morris: "Epitope Mapping of Protein Antigens by Competition ELISA" In: "The Protein Protocols Handbook", 1 January 1996 (1996-01-01), Humana Press, Totowa, NJ, XP055007939, ISBN: 978-1-60-327259-9 pages 595-600, DOI: 10.1007/978-1-60327-259-9_96, * page 595 * GERSHONI JONATHAN M ET AL: "Epitope mapping - The first step in developing epitope-

based vaccines", BIODRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, NZ, vol. 21, no. 3, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 145-156, XP009103541, ISSN: 1173-8804, DOI: 10.2165/00063030-200721030-00002

C. P. SWAMINATHAN: "Thermodynamic Analyses Reveal Role of Water Release in Epitope Recognition by a Monoclonal Antibody against the Human Guanylyl Cyclase C Receptor", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 274, no. 44, 29 October 1999 (1999-10-29), pages 31272-31278, XP055060704, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.274.44.31272

W. Sawyer and D. Winzor: "Biophysical Methods: Data analysis" In: "Current Protocols in Protein Science", 2001 vol. Appendix, pages A.5A.1-A.5A.40,

P VEIBY ET AL: "The Investigational Drug MLN0264 First-in-human, First in Class ADC Targeting GCC: Phase I Dose-escalation Study and Supportive Scientific Rationale", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 48, Suppl. 6, 8 November 2012 (2012-11-08), page 101, XP055222847,

BIGOTT-HENNKENS H M ET AL: "In vitro receptor binding assays: general methods and considerations.", THE QUARTERLY JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING : OFFICIAL PUBLICATION OF THE ITALIAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE (AIMN) [AND] THE INTERNATIONAL ASSOCIATION OF RADIOPHARMACOLOGY (IAR), [AND] SECTION OF THE SOCIETY OF... SEP 2008, vol. 52, no. 3, September 2008 (2008-09), pages 245-253, ISSN: 1824-4785

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. Anti-GCC-antistoffmolekyl omfattende tre tungkjedekomplementaritetsbestemmende regioner (HCDR1, HCDR2 og HCDR3) omfattende aminosyresekvenser ifølge henholdsvis SEQ ID NO: 21, 22 og 23; og tre lettkjedekomplementaritetsbestemmende regioner (LCDR1, LCDR2 og LCDR3) omfattende aminosyresekvenser ifølge henholdsvis SEQ ID NO: 27, 28 og 29.

2. Anti-GCC-antistoffmolekylet ifølge krav 1, omfattende en tungkjedevariabel region omfattende en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 11 og en lettkjedevariabel region omfattende en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 13.

3. Anti-GCC antistoffmolekylet ifølge krav 1 eller krav 2, hvori antistoffmolekylet er:

(a) et monoklonalt antistoff; og/eller

(b) et kaninantistoff eller kaninavledet antistoff, eventuelt et monoklonalt antistoff fra kanin eller et humanisert monoklonalt antistoff fra kanin.

4. Anti-GCC-antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori antistoffmolekylet konjugeres til en detekterbar markering, hvori den detekterbare markeringen velges fra et biologisk aktivt enzym, en ligand, en prostetisk gruppe, et fluorescerende materiale, et selvlysende materiale, et kjemiluminescerende materiale, et bioluminescerende materiale, et kromoforisk materiale, et elektrontett materiale, et paramagnetisk materiale og et radioaktivt materiale.

5. Isolerte nukleinsyresekvenser som koder for et antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3.

6. Vektor omfattende en nukleinsyre som koder for lettkjeden og tungkjeden til et antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, eller omfattende de isolerte nukleinsyresekvensene ifølge krav 5.

7. Fremgangsmåte for å fremstille et antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, omfattende dyrking av en celle omfattende de isolerte nukleinsyresekvensene ifølge krav 5 eller vektoren ifølge krav 6 under betingelser som tillater fremstilling av et antistoffmolekyl, og derved produsere antistoffmolekylet.

8. Fremgangsmåte for å detektere et GCC-molekyl i en biologisk prøve, omfattende å bringe den biologiske prøven i kontakt med et antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst

av kravene 1 til 3 og bestemme om antistoffmolekylet binder til GCC-molekylet.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori deteksjon av et GCC-molekyl omfatter en immunohistokjemianalyse.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 8 eller krav 9, hvori den biologiske prøven er en tumorbiopsi avledet fra en pasient som er mistenkt for å ha en GCC-uttrykkende kreft, hvori kreften eventuelt velges fra kolorektal kreft, magekreft, tynntarmskreft, spiserørskreft, kreft i bukspyttkjertelen, lungekreft, en bløtvevssarkom, en nevroektodermal svulst og en nevroendokrin svulst.

11. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 10, videre omfattende kvantifisering av apikal og/eller cytoplasmatisk GCC-ekspressjon i den biologiske prøven.

12. Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori kvantifiseringen omfatter en H-score-tilnærming.

13. Sett omfattende anti-GCC antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 og instruksjoner for bruk.

14. Fremgangsmåte for å bestemme følsomheten til kreftceller for en GCC-målrettet terapi og/eller evaluere om et individ er en potensiell kandidat for en GCC-målrettet terapi, omfattende:

- i) å bringe en prøve av kreftceller oppnådd fra en pasient som har kreft i kontakt med antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4; og
- ii) å detektere dannelse av et kompleks mellom antistoffmolekylet og GCC-protein i prøven, og derved bestemme følsomheten til kreftcellene overfor en GCC-målrettet terapi, og/eller bestemme om et individ er en kandidat for behandling med et GCC-målrettet terapi.

15. Reaksjonsblanding omfattende en biologisk prøve og et anti-GCC-antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4.

16. Fremgangsmåte for å generere en personalisert kreftbehandlingsrapport ved anvendelse av anti-GCC-antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, omfattende:

- i) å bringe en biologisk prøve omfattende én eller flere kreftceller oppnådd fra en kreftpasient som er mistenkt for å ha en GCC-uttrykkende kreft i kontakt med antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4;
- ii) å detektere dannelse av et kompleks mellom antistoffmolekylet og GCC-proteinet i den biologiske prøven;
- iii) å kvantifisere GCC-ekspressjon i den biologiske prøven fra komplekset;
- iv) å sammenligne GCC-ekspressionsnivået med en database omfattende GCC-målrettet terapi; og
- v) å velge en GCC-målrettet terapi og eventuelt et doseringsregime basert på GCC-ekspressionsnivået bestemt i prøven.

17. Fremgangsmåten ifølge krav 14 eller krav 16, hvori kreften velges fra kolorektal kreft, magekreft, tynntarmskreft, spiserørskreft, kreft i bukspyttkjertelen, lungekreft, et bløtvevssarkom, en nevroektodermal svulst og en nevroendokrin svulst.