



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2922875 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/30 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.07.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.03.15
(86)	European Application Nr.	13794894.9
(86)	European Filing Date	2013.11.20
(87)	The European Application's Publication Date	2015.09.30
(30)	Priority	2012.11.20, EP, 12306444
(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	SANOFI, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, FR-Frankrike
(72)	Inventor	BERNE, Pierre-Francois, SanofiPatent Department54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FR-Frankrike BLANCHE, Francis, SanofiPatent Department54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FR-Frankrike BOUCHARD, Hervé, SanofiPatent Department54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FR-Frankrike CAMERON, Béatrice, SanofiPatent Department54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FR-Frankrike DABDOUBI, Tarik, SanofiPatent Department54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FR-Frankrike DECARY, Stéphanie, SanofiPatent Department54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FR-Frankrike FERRARI, Paul, SanofiPatent Department54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FR-Frankrike RAK, Alexey, SanofiPatent Department54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FR-Frankrike
(74)	Agent or Attorney	Tandberg Innovation AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTI-CEACAM5 ANTIBODIES AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/117002 R. BLUMENTHAL ET AL.: "Inhibition of adhesion, invasion, and metastasis by antibodies targeting CEACAM6 (NCA-90) and CEACAM5 (carcinoembryonic antigen).", CANCER RESEARCH, vol. 65, no. 19, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 8809-8817, XP055022386, USA L. PENG ET AL.: "The CEA/CD3-bispecific antibody MEDI-565 (MT111) binds a nonlinear epitope in the full-length but not a short splice variant of CEA.", PLOS ONE, vol. 7, no. 5, E36412, May 2012 (2012-05), pages 1-14, XP002719867, cited in the application M. OBERST ET AL.: "In vitro pharmacological comparison of a carcinoembryonic antigen (CEA)/CD3 bispecific cynomolgus-reactive biosimilar BiTE antibody (CyS111) biosimilar with the

clinical candidate MEDI-565 (MT111).", PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, ANNUAL MEETING, vol. 50, April 2009 (2009-04), page 786, XP008167243, USA cited in the application

M. SCHMIDT ET AL.: "Kinetics of anti-carcinoembryonic antigen antibody internalization: effects of affinity, bivalency, and stability.", CANCER IMMUNOLOGY IMMUNOTHERAPY, vol. 57, 2008, pages 1879-1890, XP019654564, cited in the application

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.** Et isolert antistoff som:

- a) binder til A3-B3-domene av humane og *Macaca fascicularis* CEACAM5-proteiner; og
- b) kryssreagerer ikke signifikant med human CEACAM1, human CEACAM6, human CEACAM7, human CEACAM8, *Macaca fascicularis* CEACAM1, *Macaca fascicularis* CEACAM6 og *Macaca fascicularis* CEACAM8.

2. Et isolert antistoff ifølge krav 1, som konkurrerer om binding til A3-B3-domene av humane og *Macaca fascicularis* CEACAM5-proteiner med et antistoff som omfatter de variable tunge og lette kjeder av et antistoff valgt fra gruppen bestående av

- a) et antistoff omfattende et variabelt domene av tung kjede av sekvens SEQ ID NO:31 og et variabelt domene av lett sekvenskjede av sekvens SEQ ID NO:32;
- b) et antistoff omfattende et variabelt domene av tung kjede av sekvens SEQ ID NO:33 og et variabelt domene av lett sekvenskjede av sekvens SEQ ID NO:34;
- c) et antistoff omfattende et variabelt domene av tung kjede av sekvens SEQ ID NO:33 og et variabelt domene av lett sekvenskjede av sekvens SEQ ID NO:34 hvor K ved posisjon 52 har blitt erstattet med R;
- d) et antistoff omfattende et variabelt domene av tung kjede av sekvens SEQ ID NO:35 og et variabelt domene av lett sekvenskjede av sekvens SEQ ID NO:36;
- e) et antistoff omfattende et variabelt domene av tung kjede av sekvens SEQ ID NO:37 og et variabelt domene av lett sekvenskjede av sekvens SEQ ID NO:38; og
- f) et antistoff omfattende et variabelt domene av tung kjede av sekvens SEQ ID NO:39 og et variabelt domene av lett sekvenskjede av sekvens SEQ ID NO:40.

3. Et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, som binder til A3-B3-domene av human og *Macaca fascicularis* CEACAM5:

- a) med forholdet mellom affinitet for human CEACAM5 på affiniteten for *Macaca fascicularis* CEACAM5 som er ≤ 12 ; eller
- b) med en affinitet for human CEACAM5 og/eller *Macaca fascicularis* CEACAM5 som er ≤ 10 nM, eller
- c) både a og b.

4. Et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor antistoffet binder til to regioner av A3-B3-domenet av humant CEACAM5-protein som omfatter henholdsvis sekvenser SEQ ID NO: 76 og SEQ ID NO: 77.

5 **5.** Et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som omfatter:

a) en CDR1-H bestående av sekvens $X_1X_2X_3X_4X_5X_6YD$ (SEQ ID NO:83) hvor hver av X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 og X_6 er enhver aminosyre; og

10 en CDR2-H bestående av en 6 til 10 aminosyre-lang sekvens, hvor enhver aminosyre kan være til stede ved enhver posisjon; og

en CDR3-H bestående av sekvens $X_1X_2HX_3FGX_4X_5GPX_6AX_7$ (SEQ ID NO:84) hvor hver av X_1 , X_4 , X_5 , X_6 , og X_7 er enhver aminosyre, X_2 er A eller S, og X_3 er Y, F eller W; eller

15 b) en CDR1-L bestående av sekvens $X_1X_2X_3X_4X_5Y$ (SEQ ID NO:85) hvor hver av X_1 , X_2 , X_3 og X_5 er enhver aminosyre, og X_4 er Y, F eller W; og

en CDR2-L bestående av sekvens NX_1X_2 hvor hver av X_1 og X_2 er enhver aminosyre; og

en CDR3-L bestående av sekvens $X_1X_2HX_3X_4X_5PX_6X_7$ (SEQ ID NO:86) hvor hver av X_1 , X_2 , X_4 , X_5 , X_6 og X_7 er enhver aminosyre, X_3 er Y, F eller W, eller

20 c) både a og b.

6. Et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, som omfatter:

25 a) en CDR1-H bestående av sekvens GFX_1FSSYD (SEQ ID NO:78) hvor X_1 er T, A eller V; og

en CDR2-H bestående av sekvens $IX_1SX_2GGX_3T$ (SEQ ID NO:79) hvor X_1 er S eller N, X_2 er Y eller G, X_3 er R eller I; og

en CDR3-H bestående av sekvens $X_1AHYFGX_2SGPFAY$ (SEQ ID NO:80) hvor X_1 er A eller T, og X_2 er T eller S; eller

30 b) en CDR1-L bestående av sekvens ENIFSY (SEQ ID NO:10) eller ENIYSY (SEQ ID NO:22); og

en CDR2-L bestående av sekvens NX_1X_2 hvor X_1 er A eller T, og X_2 er K eller R; og

en CDR3-L bestående av sekvens QHHYGTPFT (SEQ ID NO:12) eller QHHYGIPFT (SEQ ID NO:24), eller

35 c) både a og b.

7. Et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som omfatter:

a) en CDR1-H bestående av sekvens GFTFSX₁YX₂ (SEQ ID NO:81) hvor X₁ er R eller S, og X₂ er A eller D; og

en CDR2-H bestående av sekvens ISSGGX₁X₂X₃ (SEQ ID NO:82) hvor X₁ er fraværende, S eller G, X₂ er D, Y eller I, og X₃ er T eller I; og

5 en CDR3-H bestående av sekvens ARPAYYGNPAMDY (SEQ ID NO:3) eller ARVNYDSSFLDW (SEQ ID NO:15); eller

b) en CDR1-L bestående av sekvens QNVGTN (SEQ ID NO:4); og

en CDR2-L bestående av sekvens SAS; og

10 en CDR3-L bestående av sekvens QQYNSYPLYT (SEQ ID NO:6) eller QQYNNYPLYT (SEQ ID NO:18), eller

c) både a og b.

8. Et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som omfatter:

15 a) en CDR1-H av sekvens SEQ ID NO: 1 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 1 ved én aminosyresubstitusjon; CDR2-H av sekvens SEQ ID NO: 2 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 2 ved én eller flere aminosyresubstitusjoner; CDR3-H av sekvens SEQ ID NO: 3 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 3 ved én aminosyresubstitusjon; CDR1-L av sekvens SEQ ID NO: 4 eller en sekvens
20 som avviker fra SEQ ID NO: 4 ved én aminosyresubstitusjon; CDR2-L av sekvens SAS eller en sekvens som avviker fra SAS ved én aminosyresubstitusjon og CDR3-L av sekvens SEQ ID NO: 6 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 6 ved én aminosyresubstitusjon; eller

25 b) en CDR1-H av sekvens SEQ ID NO: 7 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 7 ved én aminosyresubstitusjon; CDR2-H av sekvens SEQ ID NO: 8 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 8 ved én eller flere aminosyresubstitusjoner; CDR3-H av sekvens SEQ ID NO: 9 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 9 ved en eller flere aminosyresubstitusjoner; CDR1-L av sekvens SEQ ID NO: 10 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 10 ved én aminosyresubstitusjon; CDR2-L
30 av sekvens NTK eller NTR eller en sekvens som avviker fra NTK eller NTR ved én aminosyresubstitusjon og CDR3-L ved sekvens SEQ ID NO: 12 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 12 ved én aminosyresubstitusjon; eller

35 c) en CDR1-H av sekvens SEQ ID NO: 13 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 13 ved en aminosyresubstitusjon; CDR2-H av sekvens SEQ ID NO: 14 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 14 ved én eller flere aminosyresubstitusjoner; CDR3-H av sekvens SEQ ID NO: 15 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 15 ved én aminosyresubstitusjon; CDR1-L av sekvens SEQ ID NO: 16 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 16 ved én aminosyresubstitusjon; CDR2-L av

sekvens SAS eller en sekvens som avviker fra SAS ved én aminosyresubstitusjon og CDR3-L av sekvens SEQ ID NO: 18 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 18 ved én aminosyresubstitusjon; eller

d) en CDR1-H av sekvens SEQ ID NO: 19 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 19 ved én aminosyresubstitusjon; CDR2-H av sekvens SEQ ID NO: 20 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 20 med én eller flere aminosyre-substitusjoner; CDR3-H av sekvens SEQ ID NO: 21 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 21 ved én eller flere aminosyresubstitusjoner; CDR1-L av sekvens SEQ ID NO: 22 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 22 ved én aminosyre-substitusjon; CDR2-L av sekvens NAK eller en sekvens som avviker fra NAK med én eller flere aminosyresubstitusjoner og CDR3-L av sekvens SEQ ID NO: 24 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 24 ved én aminosyresubstitusjon; eller

e) en CDR1-H av sekvens SEQ ID NO: 25 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 25 ved én aminosyresubstitusjon; CDR2-H av sekvens SEQ ID NO: 26 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 26 av én eller flere aminosyresubstitusjoner; CDR3-H av sekvens SEQ ID NO: 27 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 27 av én eller flere aminosyresubstitusjoner; CDR1-L av sekvens SEQ ID NO: 28 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 28 ved én aminosyresubstitusjon; CDR2-L av sekvens NAK eller en sekvens som avviker fra NAK med én eller flere aminosyresubstitusjoner og CDR3-L av sekvens SEQ ID NO: 30 eller en sekvens som avviker fra SEQ ID NO: 30 ved én aminosyresubstitusjon.

9. Et antistoff ifølge krav 8, hvor nevnte aminosyresubstitusjon er en konservativ aminosyresubstitusjon.

10. Et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, som omfatter:

a) et variabelt domene av tungkjede av sekvens SEQ ID NO: 31 eller en sekvens som er minst 85 % identisk med denne og/eller et variabelt domene av lett kjede- sekvens av sekvens SEQ ID NO: 32, eller en sekvens som er minst 85 % identisk med denne; eller

b) et variabelt domene av tungkjede av sekvens SEQ ID NO:33, eller en sekvens som er minst 85 % identisk med denne og/eller et variabelt domene av lett kjede- sekvens av sekvens SEQ ID NO:34, eller en sekvens som er minst 85 % identisk med denne; eller

c) et variabelt domene av tungkjede av sekvens SEQ ID NO:35, eller en sekvens som er minst 85 % identisk med denne og/eller et variabelt domene av lett kjede-

sekvens av sekvens SEQ ID NO:35, eller en sekvens som er minst 85 % identisk med denne; eller

d) et variabelt domene av tungkjede av sekvens SEQ ID NO:37, eller en sekvens som er minst 85 % identisk med denne og/eller et variabelt domene av lettkjede-
5 sekvens av sekvens SEQ ID NO:37, eller en sekvens som er minst 85 % identisk med denne; eller

e) et variabelt domene av tungkjede av sekvens SEQ ID NO:39, eller en sekvens som er minst 85 % identisk med denne og/eller et variabelt domene av lettkjede-
10 sekvens av sekvens SEQ ID NO:40, eller en sekvens som er minst 85 % identisk med denne.

11. Et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, som er et kimært eller et humanisert antistoff.

12. Et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, som er et antistoff som omfatter:

a) en tungkjede av sekvens SEQ ID NO: 41 og/eller en lettkjedesequens av sekvens SEQ ID NO: 42; eller

b) en tungkjede av sekvens SEQ ID NO: 43 og/eller en lettkjedesequens av sekvens SEQ ID NO: 44; eller

c) en tungkjede av sekvens SEQ ID NO: 45 og/eller en lettkjedesequens av sekvens SEQ ID NO: 46; eller

d) en tungkjede av sekvens SEQ ID NO: 47 og/eller en lettkjedesequens av sekvens SEQ ID NO: 48; eller

e) en tungkjede av sekvens SEQ ID NO: 49 og/eller en lettkjedesequens av sekvens SEQ ID NO: 50.

13. An antibody according to any one of claims 1 to 11, which comprises:

a) et variabelt domene av en tungkjede av sekvens SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:5, eller SEQ ID NO: 74; og/eller

b) et variabelt domene av en lettkjede av sekvens SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:55, eller SEQ ID NO: 75.

14. Et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, som omfatter:

- a) et variabelt domene av en tungkjede av sekvens SEQ ID NO: 51 og et variabelt domene av en lettkjede av sekvens SEQ ID NO: 17, eller
- b) et variabelt domene av en tungkjede av sekvens SEQ ID NO: 5 og et variabelt domene av en lettkjede av sekvens SEQ ID NO: 23, eller
- 5 c) et variabelt domene av en tungkjede av sekvens SEQ ID NO: 5 og et variabelt domene av en lettkjede av sekvens SEQ ID NO: 29, eller
- d) et variabelt domene av en tungkjede av sekvens SEQ ID NO: 51 og et variabelt domene av en lettkjede av sekvens SEQ ID NO: 55, eller
- 10 e) et variabelt domene av en tungkjede av sekvens SEQ ID NO: 74 og et variabelt domene av en lettkjede av sekvens SEQ ID NO: 75.

15. Et antistoff ifølge krav 1 til 6, 8, 10, 11, 13 og 14, som omfatter

- a) en tungkjede bestående av sekvens SEQ ID NO:87 eller en sekvens som er
- 15 minst 85 % identisk med denne; og/eller
- b) en lettkjede bestående av sekvens SEQ ID NO:88 eller en sekvens som er minst 85 % identisk med denne.

16. Et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, som er et antistoff-fragment.

20

17. Et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, som er en variabel tungkjede av et enkelt domeneantistof (VHH).

18. Et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, som er et bispesifikt eller et multispesifikt antistoff.

25

19. Et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18, som er et fragment valgt fra gruppen bestående av Fv, Fab, F(ab')₂, Fab', dsFv, (dsFv)₂, scFv, sc(Fv)₂ og diastoffer.

30

20. En isolert nukleinsyre omfattende en sekvens som koder et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19.

21. En vertscelle som har blitt transformert av en nukleinsyre ifølge krav 20.

35

22. Et immunokonjugat omfattende et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19, konjugert eller bundet til minst ett vekstinhiberende middel.

23. Et immunokonjugat ifølge krav 22, hvor nevnte vekstinhiberende middel er et cytotoxisk middel eller en radioaktiv isotop.

24. Et immunokonjugat ifølge krav 22 eller 23, hvor nevnte vekstinhiberende middel er valgt fra gruppen bestående av kjemoterapeutiske midler, enzymer, antibiotika, og toksiner slik som små molekyletoxiner eller enzymatisk aktive toksiner, taxoider, vincas, taxaner, maytansinoid eller maytansinoidanaloger, tomaymycin eller pyrrolbenzodiazepinderivater, kryptofycinderivater, leptomycinderivater, auristatin- eller dolastatin-analoger, prodrug, topoisomerase II-inhibitorer, DNA-alkylerende midler, anti-tubulinmidler og CC-1065 eller CC-1065-analoger.

25. Et immunokonjugat ifølge krav 22 til 24, hvor nevnte vekstinhiberende middel er (*N*^{2'}-deacetyl-*N*^{2'}-(3-merkapt-1-oksopropyl)-maytansin) DM1 eller *N*^{2'}-deacetyl-*N*^{2'}-(4-metyl-4-merkapt-1-oksopentyl)-maytansin (DM4).

26. Et immunokonjugat ifølge hvilket som helst av kravene 22 til 25, hvor antistoffet er kovalent bundet via en spaltbar eller ikke-spaltbar linker til det minst ene vekstinhiberende middel.

27. Et immunokonjugat ifølge krav 26, hvor nevnte linker er valgt fra gruppen bestående av N-suksinimidyl-pyridylditiobutyrat (SPDB), 4-(pyridin-2-ylidisulfanyl)-2-sulfo-butyrtsyre (sulfo-SPDB) og suksinimidyl-(N-maleimidometyl)-cykloheksan-1-karboksylat (SMCC).

28. Et immunokonjugat ifølge hvilket som helst av kravene 22 til 27, hvor antistoffet omfatter et variabelt domene av en tungkjede av sekvens SEQ ID NO: 5 og et variabelt domene av en lettkjede av sekvens SEQ ID NO:29.

29. Et immunokonjugat ifølge hvilket som helst av kravene 22 til 28, hvor antistoffet omfatter en tungkjede bestående av sekvens SEQ ID NO: 87 eller en sekvens som er minst 85 % identisk med denne og en lettkjede bestående av sekvens SEQ ID NO: 88 eller en sekvens som er minst 85 % identisk med denne.

30. Et immunokonjugat ifølge hvilket som helst av kravene 22 til 29, hvor immunokonjugatet er **karakterisert ved** medikament-til-antistoff-forhold (DAR) i området fra 1 til 10.

31. En farmasøytisk sammensetning omfattende et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19, eller et immunokonjugat ifølge hvilket som helst av kravene 22 til 30, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

5 **32.** Et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19, eller et immunokonjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 22 til 30, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 31, for anvendelse ved behandling av kreft.

10 **33.** Antistoff, immunokonjugat eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 32, hvor kreften er CEACAM5 som uttrykker kreft.

15 **34.** Antistoff, immunokonjugat eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 32 eller 33, hvor kreften er kolorektal-, mage-, lunge-, livmorhals-, bukspyttkjertel-, spiserørs-, eggstokk-, skjoldbruskkjertel-, blære-, endometrie-, bryst-, lever-, prostata- eller hudkreft.

35. Et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19, for bruk for *ex vivo* for detektering av CEACAM5-ekspresjon i en biologisk prøve fra et individ.

20 **36.** Et antistoff for anvendelse ifølge krav 35, hvor nevnte antistoff er merket med et påvisbart molekyl eller substans.

25 **37.** Antistoff for anvendelse ifølge krav 35 eller 36, hvor nevnte anvendelse er for å diagnostisere tilstedeværelsen av en kreftsykdom hos et individ, bestemme mottakeligheten av et terapeutisk middel rettet mot CEACAM5 hos en pasient med kreft, eller overvåke effektiviteten av anti-CEACAM5-kreftterapi eller detektere tilbakefall av kreft etter anti-CEACAM5-kreftbehandling.