



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3126388 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/50 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.10.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.05.08
(86)	European Application Nr.	15712472.8
(86)	European Filing Date	2015.03.10
(87)	The European Application's Publication Date	2017.02.08
(30)	Priority	2014.03.11, US, 201461950963 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	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707, USA
(72)	Inventor	KIRSHNER, Jessica R., c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591, USA MACDONALD, Douglas, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown,New York 10591, USA THURSTON, Gavin, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown,New York 10591, USA MARTIN, Joel H., c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown,New York 10591, USA DELFINO, Frank, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown,New York 10591, USA NITTOLI, Thomas, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown,New York 10591, USA KELLY, Marcus, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown,New York 10591, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-EGFRVIII ANTIBODIES AND USES THEREOF**

(56) References

Cited:

WO-A1-2015/018527

WO-A2-2005/010151

US-A1- 2009 269 343

WO-A2-2009/067242

WO-A2-2010/096434

WO-A1-2014/145090

WO-A2-2006/009694

Freeman: "Panitumumab and cetuximab epitope mapping and in vitro activity -- Freeman et al. 26 (15 Supplement): 14536 -- ASCO Meeting Abstracts", Journal of Clinical Oncology, 18 August 2008 (2008-08-18), page 1, XP055189623, Retrieved from the Internet:

URL:http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/14536?sid=44bb6f55-14b2-4128-88a0-5ab1c56a7c19 [retrieved on 2015-05-18]

H. JIANG ET AL: "Growth Suppression of Human Hepatocellular Carcinoma Xenografts by a Monoclonal Antibody CH12 Directed to Epidermal Growth Factor Receptor Variant III", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 286, no. 7, 18 February 2011 (2011-02-18), pages 5913-5920, XP055055697, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M110.192252

HELMOUT MODJTAHEDI ET AL: "Targeting of cells expressing wild-type EGFR and type-III mutant EGFR (EGFRvIII) by anti-EGFR MAb ICR62: A two-pronged attack for tumour therapy", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 105, no. 2, 10 June 2003 (2003-06-10) , pages 273-280, XP055011491, ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.11055

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. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav, som spesifikt binder humant EGFRvIII, hvor antistoffet eller fragmentet derav omfatter en kombinasjon av HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3-aminosyresekvenser av SEQ ID NO: 36/38/40/44/46/48.
2. Antistoff eller antigenbindende fragment ifølge krav 1, hvor antistoffet eller fragmentet derav utviser en likevektsdissosiasjonskonstant (K_D) for en human EGFRvIII-dimer på cirka 50 nM eller mindre, cirka 20 nM eller mindre, cirka 10 nM eller mindre, cirka 5,0 nM eller mindre, cirka 1,0 nM eller mindre eller cirka 0,5 nM eller mindre, som målt ved hjelp av et overflateplasmonresonansassay.
3. Antistoff eller antigenbindende fragment ifølge krav 1, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment konjugeres til et cytotoxin, valgfritt hvor cytotoxinet velges fra gruppen bestående av (i) biotoksiner, kjemoterapeutiske midler og radioisotoper eller (ii) maytansinoider, auristatiner, tomaymyciner, duocarmyciner, ^{225}Ac , ^{227}Th og eventuelle derivater derav.
4. Antistoff eller antigenbindende fragment ifølge krav 2, hvor antistoffet eller fragmentet derav utviser en K_D for en human EGFR-dimer som er i det minste cirka 4 ganger, i det minste cirka 10 ganger, i det minste cirka 50 ganger, i det minste cirka 100 ganger, i det minste cirka 500 ganger, i det minste cirka 1000 ganger, i det minste cirka 2000 ganger eller i det minste cirka 3000 ganger høyere enn den for EGFRvIII-dimer, som målt ved hjelp av et overflateplasmonresonansassay, valgfritt hvor antistoffet eller fragmentet derav ikke binder en EGFR-dimer på et nivå som kan påvises ved hjelp av et overflateplasmonresonansassay.
5. Antistoff eller antigenbindende fragment ifølge krav 1, hvor:
- (a) HCVR-en omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 34; eller
 - (b) LCVR-en omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 42.

- 6.** Antistoff eller antigenbindende fragment ifølge krav 5, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment omfatter et HCVR/LCVR-sekvenspar av SEQ ID NO:34/42.
- 5 **7.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter antistoffet eller det antigenbindende fragment ifølge krav 1, en farmasøytisk akseptabel bærer og valgfritt ett eller flere ytterligere terapeutiske midler valgt fra gruppen bestående av et kjemoterapeutisk middel, antiinflammatoriske midler og analgetika.
- 10 **8.** Farmasøytisk sammensetning som definert i krav 7 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en kreft eller tumor som uttrykker EGFRvIII, idet fremgangsmåten omfatter å administrere til et individ med behov for dette en terapeutisk effektiv mengde av den farmasøytiske sammensetning ifølge krav 7.
- 15 **9.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 8, hvor kreften eller tumoren velges fra gruppen bestående av glioblastom, duktalt eller intraduktalt brystkarsinom, ikke-småcellede lungekarsinomer, ovariekarsinomer, prostatakreft og plateepitelkarsinom i hode og hals.
- 20 **10.** Antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en kreft, redusere en tumorvekst og/eller bevirke tumorregresjon hos en pasient, idet ADC-et omfatter et antistoff eller et antigenbindende fragment derav og et cytotoxin, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment av ADC-et spesifikt binder EGFRvIII, men binder ikke det junksjonale peptid av SEQ ID NO:148
- 25 eller peptidet av SEQ ID NO:165, og hvor antistoffet eller fragmentet derav omfatter en kombinasjon av HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3-aminosyresekvenser av SEQ ID NO: 36/38/40/44/46/48, og fremgangsmåten omfatter å administrere ADC-et til en pasient med behov for dette.
- 30 **11.** ADC for anvendelse ifølge krav 10, hvor fremgangsmåten videre omfatter å administrere til pasienten et ytterligere ADC som omfatter et antistoff eller et antigenbindende fragment derav og et cytotoxin, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment av det ytterligere ADC spesifikt binder EGFRvIII og

binder også det junksjonale peptid av SEQ ID NO:148 og/eller peptidet av SEQ ID NO:165.

5 **12.** ADC for anvendelse ifølge krav 10, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment av ADC-et omfatter en variabel tungkjederegion som omfatter SEQ ID NO: 34 og en variabel lettkjederegion som omfatter SEQ ID NO:42.

10 **13.** Antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en kreft, redusere tumorvekst og/eller bevirke tumorregresjon hos en pasient, idet ADC-et omfatter et antistoff eller et antigenbindende fragment derav og et cytotoxin, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment av det første ADC spesifikt binder EGFRvIII og binder også det junksjonale peptid av SEQ ID NO:148 og/eller peptidet av SEQ ID NO:165, og idet fremgangsmåten omfatter å administrere til en pasient med behov for dette ADC-et og et ytterligere ADC som
15 omfatter et antistoff eller et antigenbindende fragment derav og et cytotoxin, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment eller det ytterligere ADC spesifikt binder EGFRvIII, men binder ikke det junksjonale peptid av SEQ ID NO:148 eller peptidet av SEQ ID NO:165, og hvor antistoffet eller fragmentet derav av det ytterligere ADC omfatter en kombinasjon av
20 HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3-aminosyresekvenser av SEQ ID NO: 36/38/40/44/46/48.