



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3134125 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/50 (2017.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.02.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.10.09
(86)	European Application Nr.	15720314.2
(86)	European Filing Date	2015.04.27
(87)	The European Application's Publication Date	2017.03.01
(30)	Priority	2014.04.25, EP, 14305621
(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	Pierre Fabre Médicament, 45, Place Abel Gance, 92100 Boulogne-Billancourt, Frankrike
(72)	Inventor	RILATT, Ian, 67 chemin de Montplaisir, 81100 Castres, Frankrike PEREZ, Michel, 45 chemin de la Pique, 81100 Castres, Frankrike GOETSCH, Liliane, 15 route de Cluze, 74130 Ayze, Frankrike BROUSSAS, Matthieu, 13b rue du Lieutenant BovagneImmeuble Les Terrasses, 01420 Seyssel, Frankrike BEAU-LARVOR, Charlotte, 156 rue du Champs à la MoineHameau de Vigny, 74520 Jonzier Epagny, Frankrike HAEUW, Jean-François, 30 Domaine du SalèveRoute du Salève, 74160 Beaumont, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTIBODY-DRUG-CONJUGATE AND ITS USE FOR THE TREATMENT OF CANCER
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/185115 US-A1- 2009 098 115 EP-A1- 2 589 609 POLSON ANDREW G ET AL: "Antibody-drug conjugates targeted to CD79 for the treatment of non-Hodgkin lymphoma", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 110, no. 2, 15 July 2007 (2007-07-15) , pages 616-623, XP002503252, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2007-01-066704 [retrieved on 2007-03-16] DORONINA S O ET AL: "Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for

cancer therapy", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 21, no. 7, 1 July 2003 (2003-07-01), pages 778-784, XP002280966, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT832

GERBER HANS-PETER ET AL: "Potent antitumor activity of the anti-CD19 auristatin antibody drug conjugate hBU12-vcMMAE against rituximab-sensitive and -resistant lymphomas", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 113, no. 18, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 4352-4361, XP009151913, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2008-09-179143 [retrieved on 2009-01-15]

FRANCISCO J A ET AL: "cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 102, no. 4, 15 August 2003 (2003-08-15), pages 1458-1465, XP002280965, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2003-01-0039

D. LI ET AL: "DCDT2980S, an Anti-CD22-Monomethyl Auristatin E Antibody-Drug Conjugate, Is a Potential Treatment for Non-Hodgkin Lymphoma", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 12, no. 7, 18 April 2013 (2013-04-18) , pages 1255-1265, XP055144346, ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-1173

STEPHEN C. ALLEY ET AL: "Contribution of Linker Stability to the Activities of Anticancer Immunoconjugates", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 19, no. 3, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 759-765, XP055037546, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/bc7004329

CHE-LEUNG LAW ET AL: "Auristatin Conjugates - Efficient Elimination of B-Lineage Lymphomas by Anti-CD20 Updated version", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 10, 1 December 2004 (2004-12-01), pages 7842-7851, XP055107698,

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. Antistoff-legemiddel-konjugat med følgende formel (I):

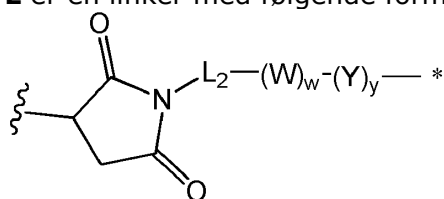


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

hvor

10 **Ab** er et [Target]-antistoff eller et antigenantistoff eller et [Target]-bindende fragment derav eller et antigenbindende fragment derav;

L er en linker med følgende formel (III):



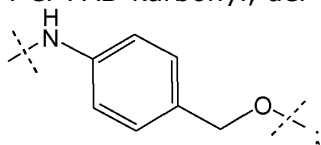
(III)

hvor

L₂ er (C₄-C₁₀)sykloalkyl-karbonyl, (C₂-C₆)alkyl eller (C₂-C₆)alkyl-karbonyl,

15 **W** er en aminosyreenhet; **w** er et heltall omfattet mellom 0 og 5;

Y er PAB-karbonyl, der **PAB** er

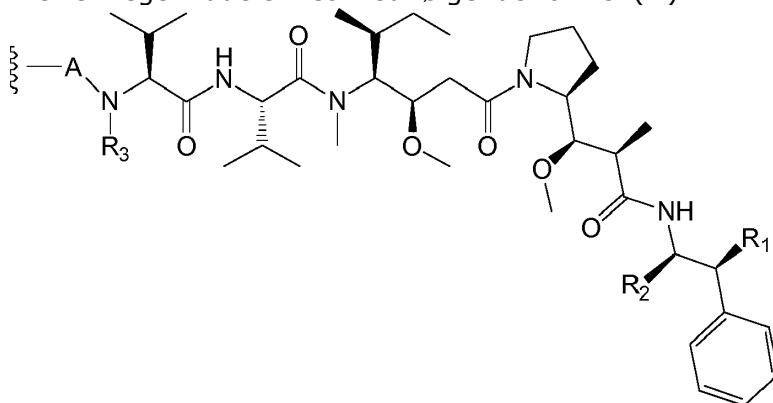


y er 0 eller 1;

asterisken angir festepunktet til **D**;

20 den bølgeformede linjen angir festepunktet til **Ab**;

D er en legemiddelenhet med følgende formel (II):



(II)

hvor:

R₁ er H eller OH;

R₂ er en gruppe: (C₁-C₆)alkyl, COOH, COO-((C₁-C₆)alkyl) eller tiazolyl;

R₃ er H eller en (C₁-C₆)alkylgruppe;

A er:

5 - en gruppe med formel -Het-Alk-, hvori Alk er en (C₁-C₈)alkandiylgruppe og er bundet til NR₃, og Het er en heterosyklus eventuelt substituert med en (C₁-C₆)alkylgruppe og inneholdende minst ett nitrogenatom, der nitrogenomet er bundet til **L**, eller

10 - en gruppe med formel -A_a-Ab-, hvori A_a er bundet til **L** og er O eller NR₉, der R₉ er H eller (C₁-C₆)alkyl, og A_b er bundet til NR₃ og er:

▪ en (C₁-C₈)alkandiylgruppe,

▪ en -(CH₂CH₂X₁)_{a1}(CH₂CH₂X₂)_{a2}(CH₂CH₂X₃)_{a3}(CH₂CH₂X₄)_{a4}CH₂CH₂-gruppe, der X₁, X₂, X₃ og X₄ hver uavhengig av hverandre representerer O eller NR₈; a₁, a₂, a₃ og a₄ hver uavhengig av hverandre representerer 0 eller 1; og R₈ representerer

15 H eller en (C₁-C₆)alkylgruppe,

▪ en aryl-(C₁-C₈)alkandiyl- eller heterosyklus-(C₁-C₈)alkandiylgruppe, der gruppen eventuelt er substituert med en (C₁-C₆)alkylgruppe, der aryl- eller heterosyklusenheten er bundet til A_a, og (C₁-C₈)alkandiylenheden er bundet til NR₃;

20 den bølgeformede linjen angir festepunktet til **L**; og

n er 1 til 12.

25 **2.** Antistoff-legemiddel-konjugatet ifølge krav 1, hvori [Target] eller antigenet til [Target]-antistoffet eller antigenantistoffet ifølge oppfinnelsen eller et [Target] eller et antigenbindende fragment derav er valgt fra CD19, CD20, CD22, CD25, CD30, CD33, CD40, CD56, CD64, CD70, CD74, CD79, CD105, CD138, CD174, CD205, CD227, CD326, CD340, MUC16, GPNMB, PSMA, Cripto, ED-B, TMEFF2, EphB2, EphB2, FAP av integrin, mesotelin, EGFR, TAG-72, GD2, CAIX, 5T4, HER1, HER3, HER2, IGF-1R, Axl og deres ekstracellulære membran- (ECD-) fragment.

30

3. Antistoff-legemiddel-konjugatet ifølge krav 1, hvori [Target] eller antigenet til [Target]-antistoffet eller antigenantistoffet ifølge oppfinnelsen eller et [Target] eller et antigenbindende fragment derav er valgt fra HER2, IGF-1R og protein Axl, foretrukket humant HER2, humant IGF-1R og humant protein Axl og deres ekstracellulære membran- (ECD-) fragment.

35

4. Antistoff-legemiddel-konjugatet ifølge krav 1, hvori **Ab** er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav, som er i stand til å binde til humant IGF-1R valgt fra:

- i) antistoffene 208F2, 212A11, 214F8, 219D6 og 213B10;
- 5 ii) antistoffene som konkurrerer om binding til IGF-1R med antistoffene til i); og
- iii) antistoffene som binder til den samme epitopen av IGF-1R som antistoffene til i).

5. Antistoff-legemiddel-konjugatet ifølge krav 1, hvori:

10 **Ab** er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav, som er i stand til å binde til humant IGF-1R valgt fra:

- i) et antistoff som omfatter de tre tungkjede-CDR-ene med sekvens SEQ ID No. 1, 2 og 3 og de tre lettkjede-CDR-ene med sekvens SEQ ID No. 4, 5 og 6;
- ii) et antistoff som konkurrerer om binding til IGF-1R med antistoffet i i); og
- 15 iii) et antistoff som binder til den samme epitopen av IGF-1R som antistoffet i i); eller

Ab er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav, som er i stand til å binde til humant protein Axl valgt fra:

- i) et antistoff som omfatter de tre tungkjede-CDR-ene med sekvens SEQ ID No. 59, 60 og 61 og de tre lettkjede-CDR-ene med sekvens SEQ ID No. 56, 57 og 58;
- 20 ii) et antistoff som konkurrerer om binding til Axl med antistoffet i i); og
- iii) et antistoff som binder til den samme epitopen av Axl som antistoffet i i).

6. Antistoff-legemiddel-konjugatet ifølge krav 1, hvori **Ab** omfatter:

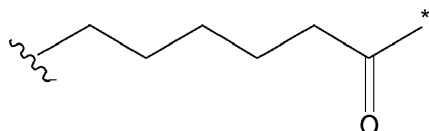
- 25 a) et variabelt domene (VH) i tungkjeden med sekvens SEQ ID No. 33, hvori sekvensen SEQ ID No. 33 omfatter minst 1 tilbakemutasjon valgt fra restene 20, 34, 35, 38, 48, 50, 59, 61, 62, 70, 72, 74, 76, 77, 79, 82 eller 95; og
- b) et variabelt domene (VL) i lettkjeden med sekvens SEQ ID No. 35, hvori sekvensen SEQ ID No. 35 omfatter minst 1 tilbakemutasjon valgt fra restene 22,
- 30 53, 55, 65, 71, 72, 77 eller 87.

7. Antistoff-legemiddel-konjugatet ifølge krav 1, hvori **Ab** er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav, som er i stand til å binde til humant HER2 bestående av trastuzumab.

35

8. Antistoff-legemiddel-konjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori L_2 har følgende formel:

4



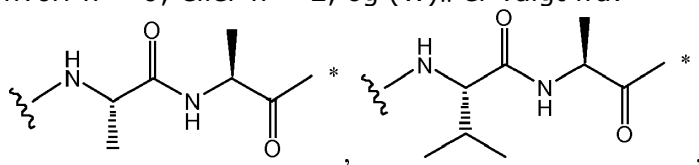
hvor

asterisken angir festepunktet til $(W)_w$; og

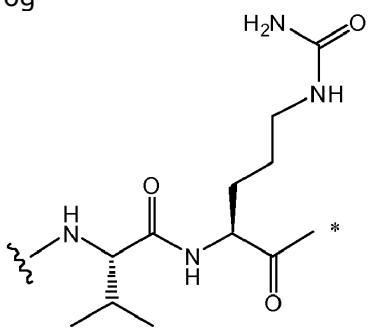
den bølgeformede linjen angir festepunktet til maleimidenhetens nitrogenatom.

5

9. Antistoff-legemiddel-konjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor $w = 0$; eller $w = 2$, og $(W)_w$ er valgt fra:



og



10

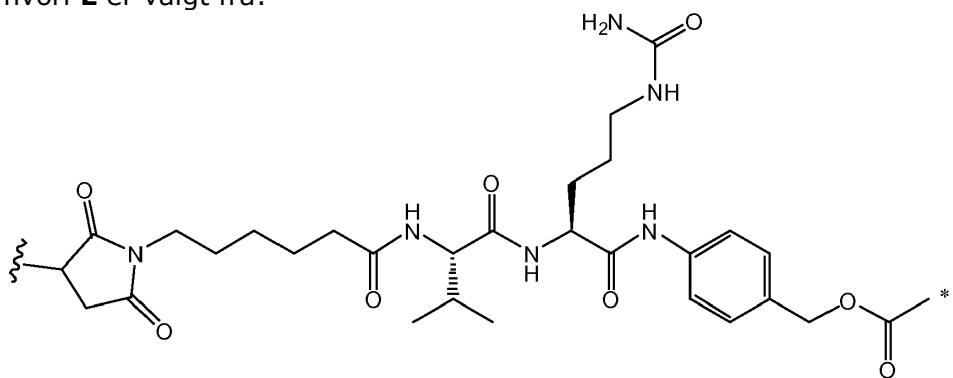
hvor

asterisken angir festepunktet til $(Y)_y$; og

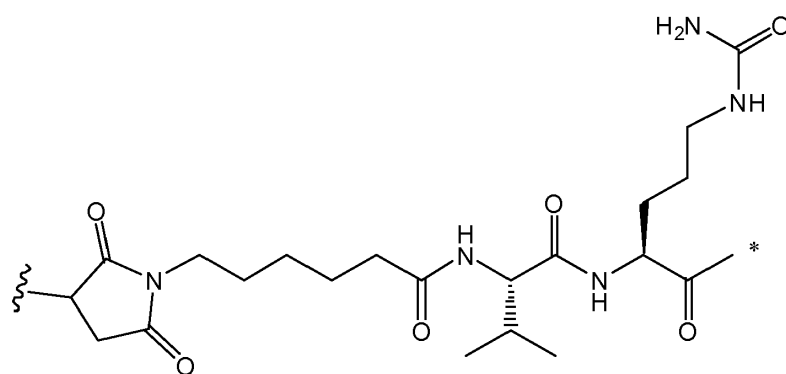
den bølgeformede linjen angir festepunktet til L_2 .

15

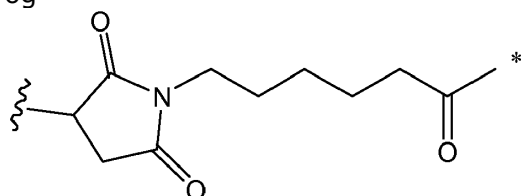
10. Antistoff-legemiddel-konjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor L er valgt fra:



5



og



hvor i asterisken angir festepunktet til **D**, og den bølgeformede linjen angir festepunktet til **Ab**.

5

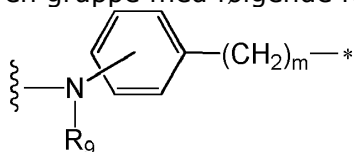
11. Antistoff-legemiddel-konjugatet ifølge hvilke som helst av kravene, hvor i A er en gruppe med formel -A_a-Ab- i hvilken A_a er som definert i krav 1, og Ab er en gruppe:

10

- fenyl-(C₁-C₂)alkandiyl eller
- heterosyklus-(C₁-C₂)alkandiyl eventuelt substituert med en (C₁-C₆)alkylgruppe (særlig usubstituert), der heterosyklusen er en mettet, umettet eller aromatisk ring med 5 eller 6 ledd omfattende 1 eller 2 nitrogenatomer, særlig valgt blant pyridin, piperidin og imidazol og er foretrukket et pyridin.

15

12. Antistoff-legemiddel-konjugatet ifølge hvilke som helst av kravene, hvor i A er en gruppe med følgende formel:

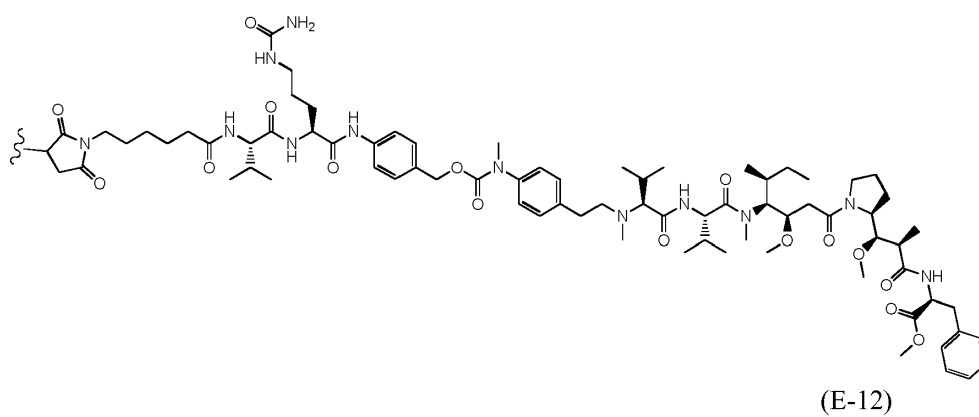
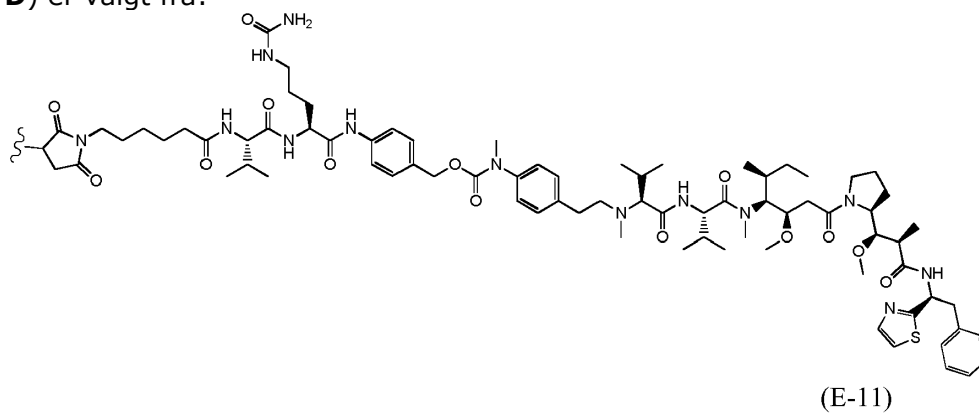


hvor i:

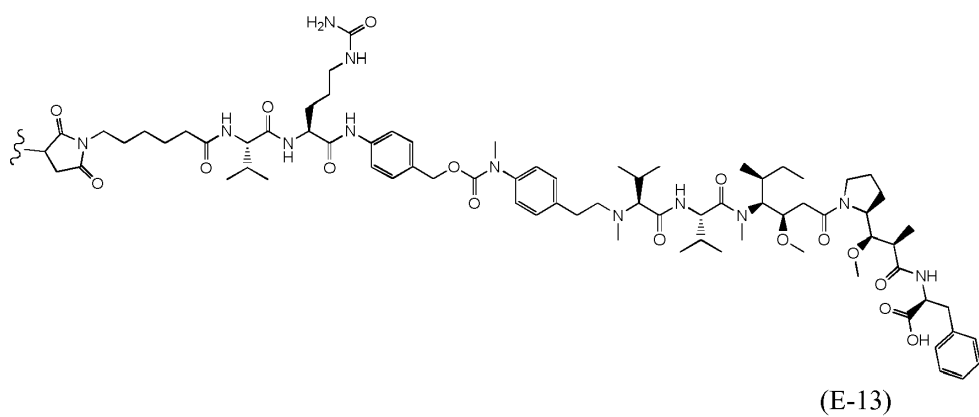
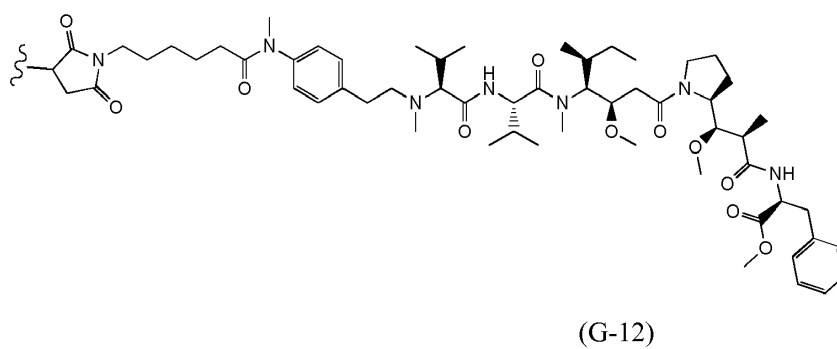
20

R₉ er som definert i krav 1, og m er et heltall omfattet mellom 1 og 8 og foretrukket hvor i R₉ = H eller Me og m = 1 eller 2, den bølgeformede linjen angir festepunktet til **L**, og asterisken angir festepunktet til NR₃.

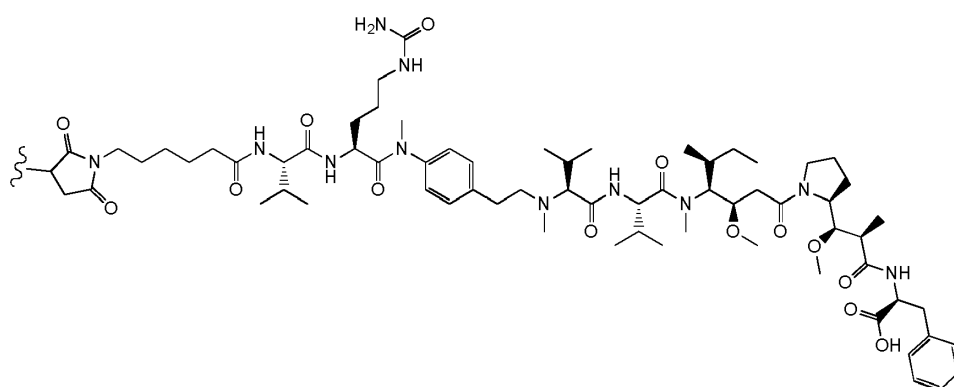
13. Antistoff-legemiddel-konjugatet ifølge hvilke som helst av kravene, hvori (**L-D**) er valgt fra:



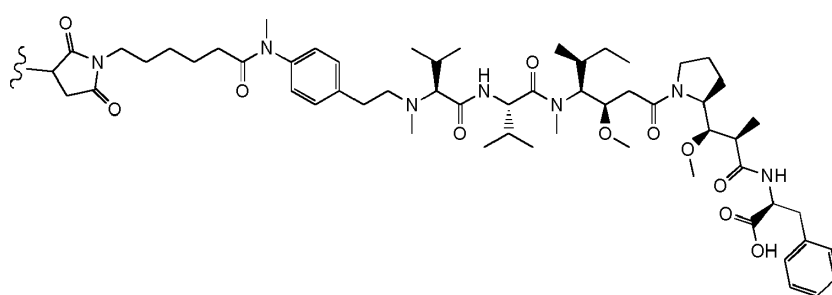
5



7

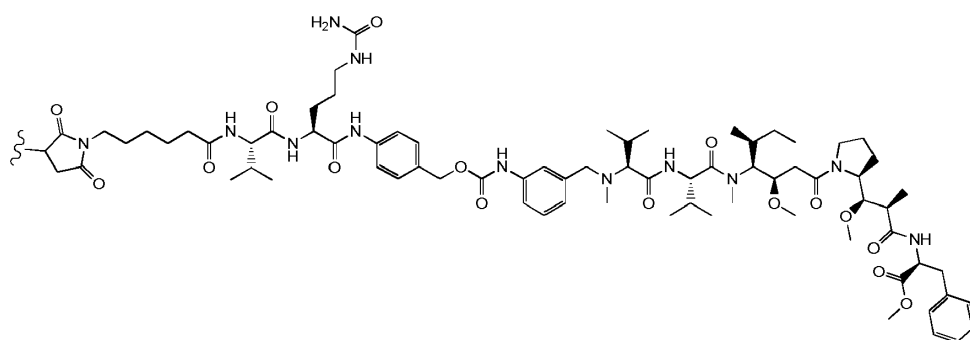


(F-13)

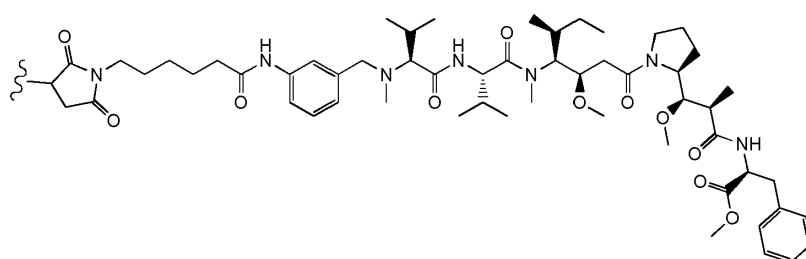


(G-13)

5

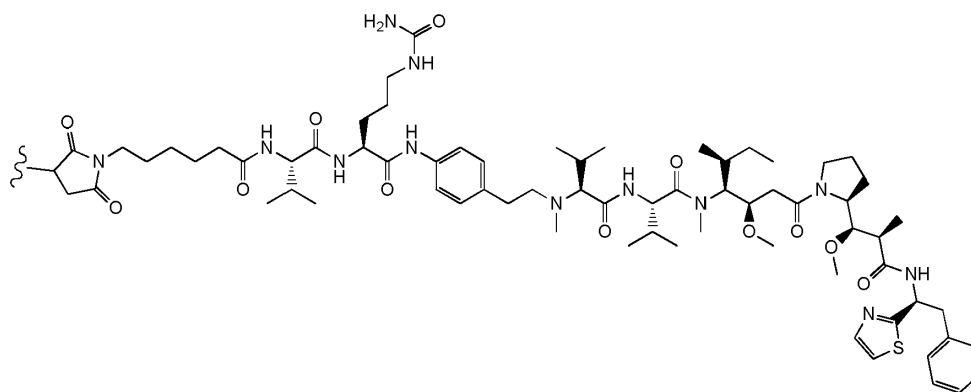


(E-15)

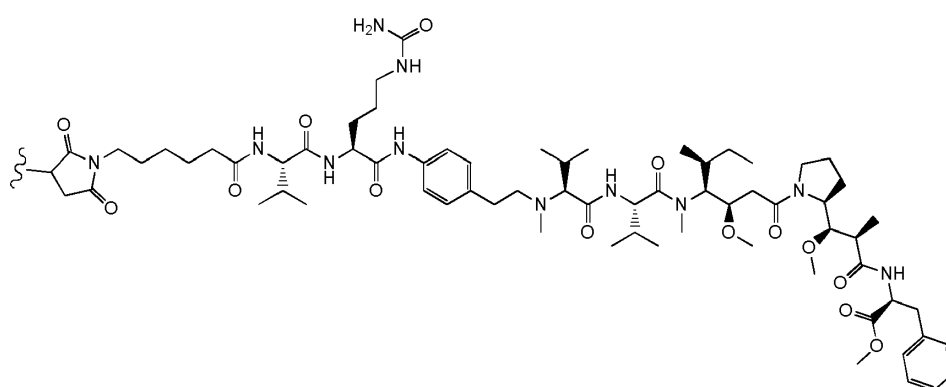


(G-15)

8

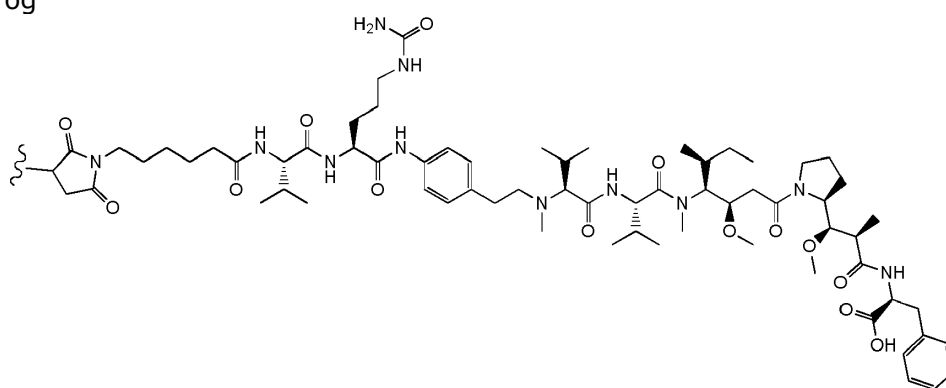


(F-61)



(F-62)

og



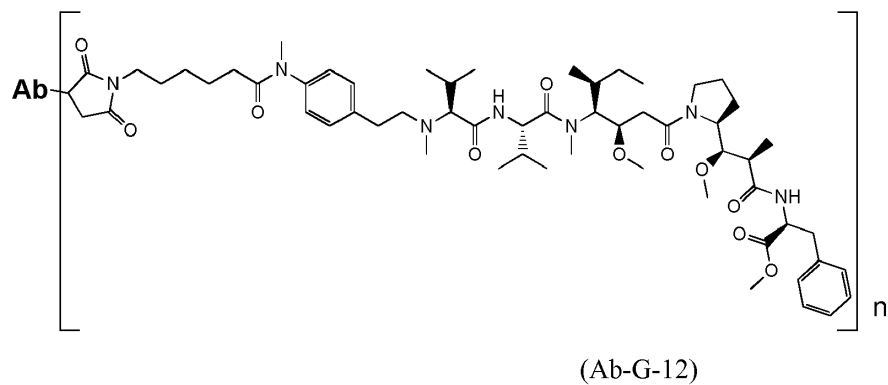
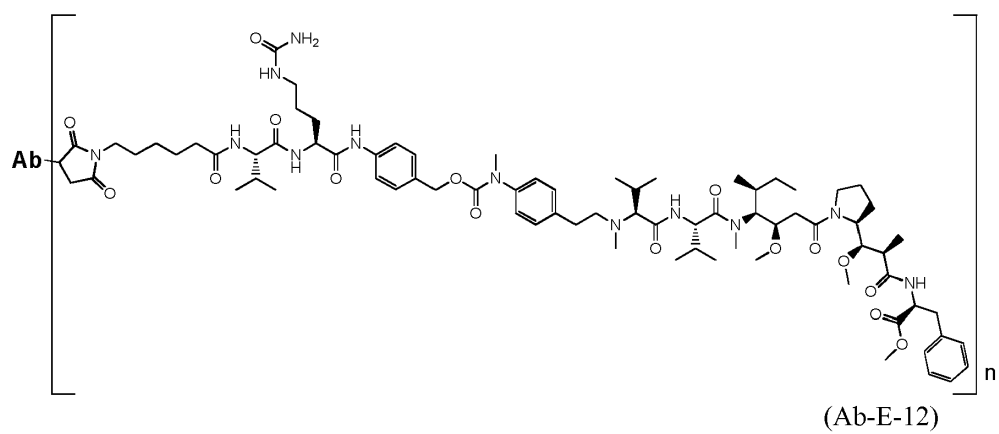
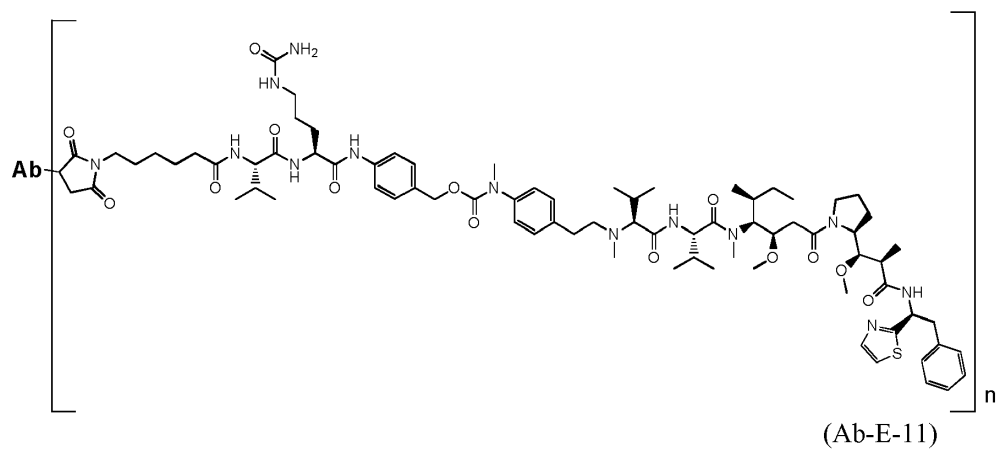
(F-63)

5

hvor den bølgeformede linjen angir festepunktet til **Ab**.

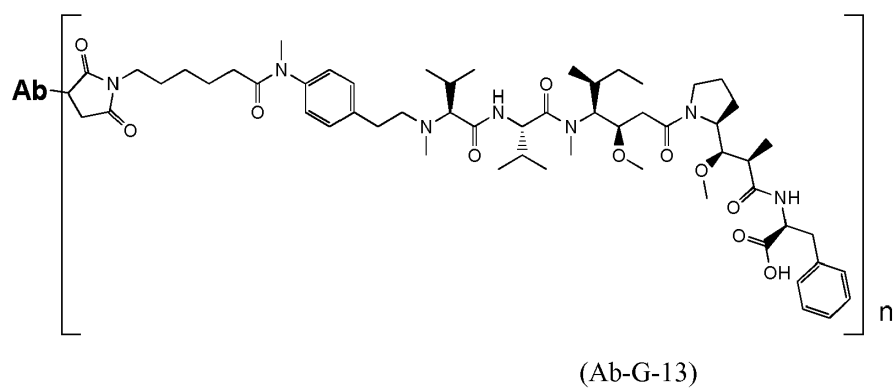
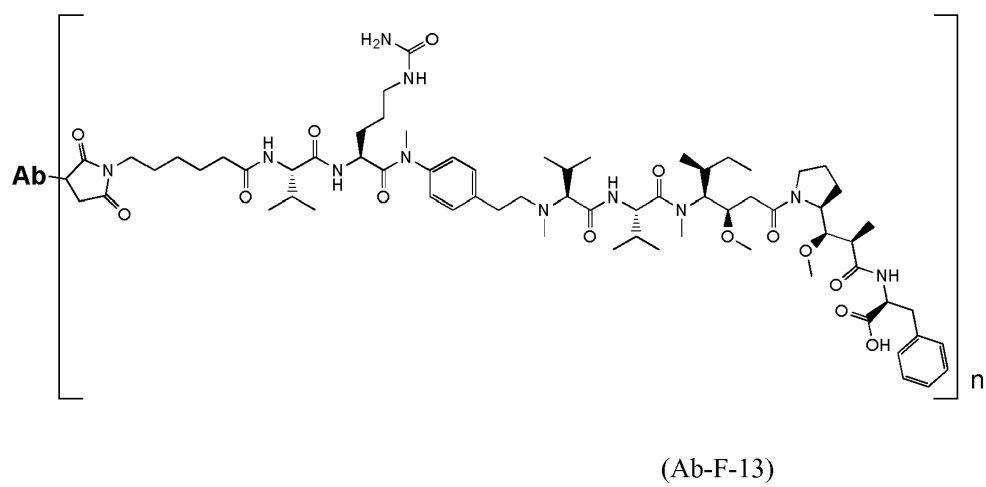
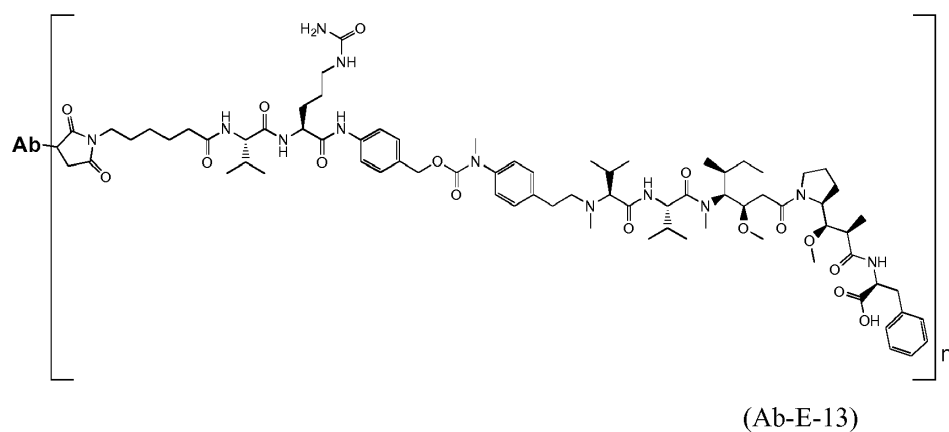
14. Antistoff-legemiddel-konjugatet ifølge krav 1 eller 2 der formelen er valgt fra:

9

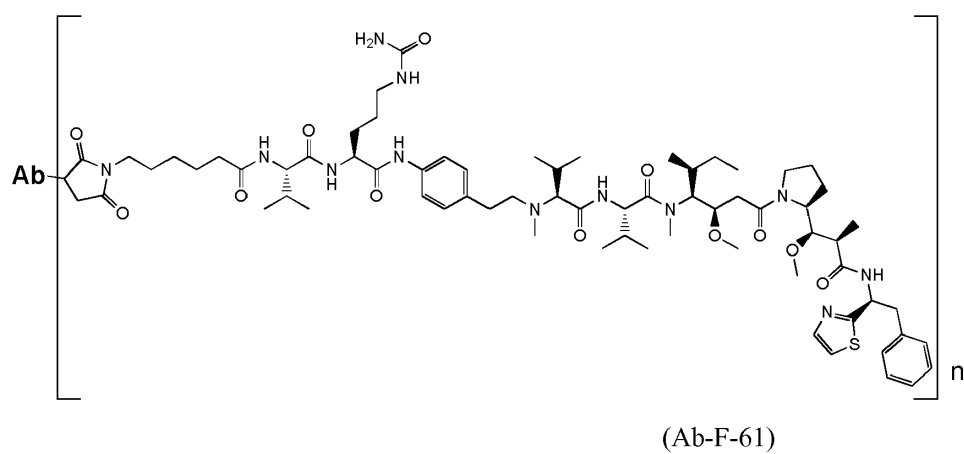
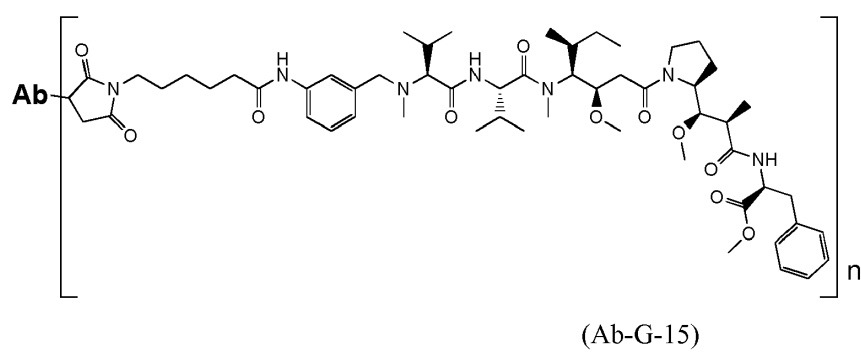
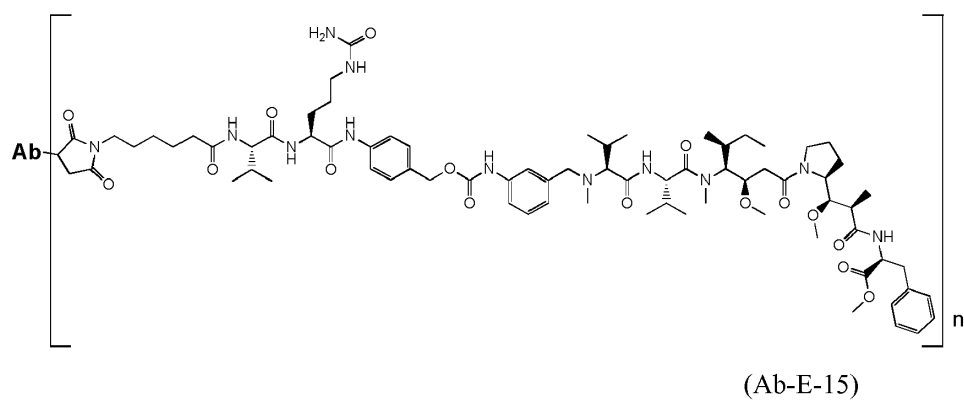


5

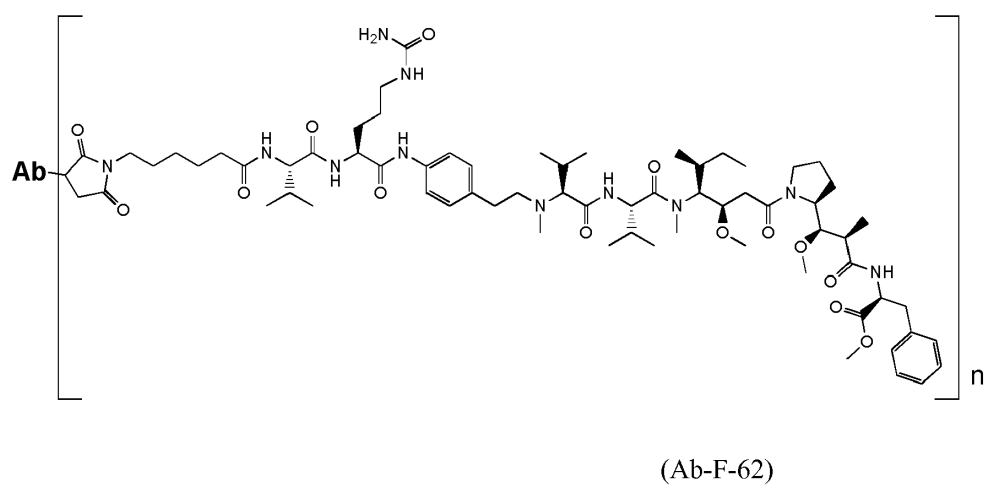
10

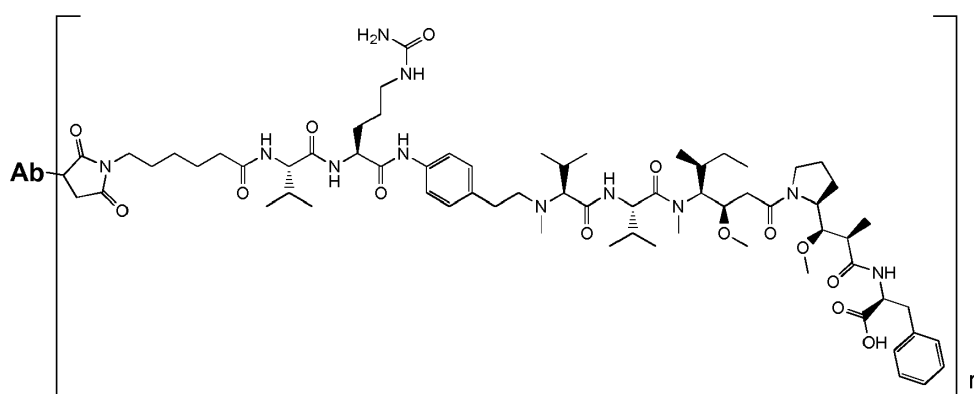


11



5





(Ab-F-63)

og de farmasøytisk akseptable saltene derav,
 hvori **Ab** er et [Target]-antistoff eller et antigenantistoff eller et [Target]-bindende
 fragment derav eller et antigenbindende fragment derav.

15. Antistoff-legemiddel-konjugatet ifølge krav 14, hvori [Target]-antistoffets
 [Target] eller antigenantistoffets antigen er valgt fra HER2, IGF-1R og protein Axl,
 foretrukket humant HER2, humant IGF-1R og humant protein Axl.

16. Antistoff-legemiddel-konjugatet ifølge krav 14, hvori **Ab** er et antistoff eller et
 antigenbindende fragment derav og er valgt fra:

a) et **Ab**, eller et antigenbindende fragment derav, som er i stand til å binde til
 humant IGF-1R valgt fra:

- i) antistoffene 208F2, 212A11, 214F8, 219D6 og 213B10;
- ii) antistoffene som konkurrerer om binding til IGF-1R med antistoffene til i); og
- iii) antistoffene som binder til den samme epitopen av IGF-1R som antistoffene i
 i),

b) et **Ab**, eller et antigenbindende fragment derav, som er i stand til å binde til
 humant IGF-1R valgt fra:

- i) et antistoff som omfatter de tre tungkjede-CDR-ene med sekvens SEQ ID No.
 1, 2 og 3 og de tre lettkjede-CDR-ene med sekvens SEQ ID No. 4, 5 og 6;
- ii) et antistoff som konkurrerer om binding til IGF-1R med antistoffet i i); og
- iii) et antistoff som binder til den samme epitopen av IGF-1R som antistoffet i i),

c) et **Ab** som omfatter:

- i) et variabelt domene (VH) i tungkjeden med sekvens SEQ ID No. 33, hvori
 sekvensen SEQ ID No. 33 omfatter minst 1 tilbakemutasjon valgt fra restene 20,
 34, 35, 38, 48, 50, 59, 61, 62, 70, 72, 74, 76, 77, 79, 82 eller 95; og

ii) et variabelt domene (VL) i lettkjeden med sekvens SEQ ID No. 35, hvori sekvensen SEQ ID No. 35 omfatter minst 1 tilbakemutasjon valgt fra restene 22, 53, 55, 65, 71, 72, 77 eller 87,

d) et **Ab**, eller et antigenbindende fragment derav, som er i stand til å binde til humant protein Axl valgt fra:

i) et antistoff som omfatter de tre tungkjede-CDR-ene med sekvens SEQ ID No. 59, 60 og 61 og de tre lettkjede-CDR-ene med sekvens SEQ ID No. 56, 57 og 58;

ii) et antistoff som konkurrerer om binding til Axl med antistoffet i i); og

iii) et antistoff som binder til den samme epitopen av Axl som antistoffet i i), og

e) et **Ab**, eller et antigenbindende fragment derav, som er i stand til å binde til humant HER2 bestående av trastuzumab eller pertuzumab.

17. Antistoff-legemiddel-konjugatet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 16, hvori **n** er 2 eller 4.

18. Antistoff-legemiddel-konjugatet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 17 for anvendelse som medikament.

19. Sammensetning omfattende minst ett antistoff-legemiddel-konjugat ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 17.

20. Sammensetningen ifølge krav 19, ytterligere omfattende en farmasøytisk akseptabel vehikkel.

21. Sammensetningen ifølge krav 19 eller 20 for anvendelse i behandling av en [Target]- eller en antigenuttrykkende kreft, der Target]- eller et antigen foretrukket er valgt fra CD19, CD20, CD22, CD25, CD30, CD33, CD40, CD56, CD64, CD70, CD74, CD79, CD105, CD138, CD174, CD205, CD227, CD326, CD340, MUC16, GPNMB, PSMA, Cripto, ED-B, TMEFF2, EphB2, EphB2, FAP av integrin, mesotelin, EGFR, TAG-72, GD2, CAIX, 5T4, HER2, IGF-1R, Axl og deres ekstracellulære membran- (ECD-) fragment.

22. Sammensetningen ifølge krav 19 eller 20 for anvendelse i behandling av en HER2-, IGF-1R- eller en Axl-uttrykkende kreft.

23. Sammensetningen ifølge et av kravene 19 til 21, hvori [Target]- eller den antigenuttrykkende kreften er en kreft valgt fra bryst, tykktarms,

5 spiserørskarsinom, hepatocellulær, gastrisk, gliom, lunge, melanom, osteosarkom, eggstokk, prostata, rhabdomyosarkom, nyre, thyroid, livmorsendometriekreft, mesoteliom, oralt skamøst karsinom, Kaposi-sarkom, akutt leukemi, kolorektalt karsinom, melanom, pankreatisk duktalt adenokarsinom og en hvilken som helst legemiddelresistent kreft.