



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3134438 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.02.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.09.30
(86)	European Application Nr.	15727884.7
(86)	European Filing Date	2015.04.27
(87)	The European Application's Publication Date	2017.03.01
(30)	Priority	2014.04.25, US, 201461984160 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	Pierre Fabre Médicament, 45, Place Abel Gance, 92100 Boulogne-Billancourt, Frankrike
(72)	Inventor	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 CHAMPION, Thierry, 4 Avenue de la GareImmeuble le Quai d'Armand, 74160 Saint Julien en Genevois, Frankrike ROBERT, Alain, 12 Rue de Romagny, 74100 Annemasse, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	IGF-1R ANTIBODY AND ITS USE AS ADDRESSING VEHICLE FOR THE TREATMENT OF CANCER
(56)	References Cited:	WO-A2-2008/079849 WO-A1-2011/117330 MCKAY BROWN ET AL: "Tolerance to single, but not multiple, amino acid replacements in antibody V-H CDR2: A means of minimizing B cell wastage from somatic hypermutation?", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 156, no. 9, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 3285-3291, XP002649029, ISSN: 0022-1767

BARDERAS RODRIGO ET AL: "Affinity maturation of antibodies assisted by in silico modeling", PROCEEDINGS NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES PNAS, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 105, no. 26, 1 July 2008 (2008-07-01) , pages 9029-9034, XP002592575, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.0801221105 [retrieved on 2008-06-23]

MASAHIRO OHTANI ET AL: "Mechanisms of antibody-mediated insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR) down-regulation in MCF-7 breast cancer cells", BIOSCIENCE TRENDS, vol. 3, no. 4, 1 August 2009 (2009-08-01), pages 131-138, XP055058180,

MAYNARD JENNIFER A ET AL: "Protection against anthrax toxin by recombinant antibody fragments correlates with antigen affinity", NATURE BIOTECHNOLOGY (ADVANCE ONLINE PUBLICATION), GALE GROUP INC, vol. 20, no. 6, 1 June 2002 (2002-06-01), pages 597-601, XP002390004, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT0602-597

BITELMAN CONNIE ET AL: "IGF1R-directed targeted therapy enhances the cytotoxic effect of chemotherapy in endometrial cancer", CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 335, no. 1, 10 February 2013 (2013-02-10), pages 153-159, XP028551317, ISSN: 0304-3835, DOI: 10.1016/J.CANLET.2013.02.009

GERSHONI JONATHAN M ET AL: "Epitope mapping - The first step in developing epitope-based vaccines", BIOD, 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

WINKLER K ET AL: "Changing the antigen binding specificity by single point mutations of an anti-p24 (HIV-1) antibody", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 165, no. 8, 15 October 2000 (2000-10-15), pages 4505-4514, XP002579393, ISSN: 0022-1767

A. DOERN ET AL: "Characterization of Inhibitory Anti-insulin-like Growth Factor Receptor Antibodies with Different Epitope Specificity and Ligand-blocking Properties: IMPLICATIONS FOR MECHANISM OF ACTION IN VIVO", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 284, no. 15, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 10254-10267, XP055059424, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M809709200

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/>

[EP3134438]

1

Patentkrav

5 **1.** Internaliserende monoklonalt antistoff, eller et internaliserende IGF-1R-bindende fragment derav, som binder til human insulinlignende vekstfaktor 1-reseptor (IGF-1R) med SEQ ID NO 52 og er internalisert etter dets binding til IGF-1R, og som ikke binder til en IGF-1R med SEQ ID NO 82 og/eller SEQ ID NO 92, der antistoffet omfatter:

- de tre tungkjede-CDR-ene med sekvensene SEQ ID No. 7, 2 og 3 og
- 10 • de tre lettkjede-CDR-ene med sekvensene SEQ ID No. 9, 5 og 11, hvori CDR-ene er som definert ved IMGT.

15 **2.** Det internaliserende monoklonale antistoffet, eller et internaliserende IGF-1R-bindende fragment derav, ifølge krav 1, hvori epitopen til det internaliserende monoklonale antistoffet omfatter en histidinrest i posisjon 494 med SEQ ID NO 52 og/eller en aspartinsyrerest i posisjon 491 med SEQ ID NO 52.

20 **3.** Det internaliserende monoklonale antistoffet, eller et internaliserende IGF-1R-bindende fragment derav, ifølge krav 2, hvori epitopen omfatter en aminosyresekvens med minst 8 aminosyrer.

25 **4.** Det internaliserende monoklonale antistoffet, eller et internaliserende IGF-1R-bindende fragment derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvis internaliseringsprosent etter dets binding til IGF-1R er på minst 40 %.

30 **5.** Det internaliserende monoklonale antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori antistoffet er et kimært antistoff.

35 **6.** Det internaliserende antistoffet ifølge krav 5, der antistoffet er valgt fra:
a) et antistoff omfattende et variabelt domene i tungkjeden med sekvensen SEQ ID NO. 13 eller en hvilken som helst sekvens som utviser minst 80 % identitet med SEQ ID NO. 13, og de tre lettkjede-CDR-ene med sekvensene SEQ ID No. 9, 5 og 11; og

[EP3134438]

2

b) et antistoff omfattende et variabelt domene i lettkjeden med sekvensen SEQ ID NO. 18 eller en hvilken som helst sekvens som utviser minst 80 % identitet med SEQ ID NO. 18, og de tre tungkjede-CDR-ene med sekvensene SEQ ID No. 7, 2 og 3.

5

7. Det internaliserende antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 5 eller 6, hvori antistoffet omfatter eller består av en tungkjede med sekvens SEQ ID NO. 23 og en lettkjede med sekvens SEQ ID NO. 28.

10

8. Det internaliserende antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori antistoffet er et humanisert antistoff.

9. Det internaliserende antistoffet ifølge krav 8, der antistoffet omfatter:

15

a) en tungkjede som har CDR-H1, CDR-H2 og CDR-H3 med sekvensene henholdsvis SEQ ID No. 7, 2 og 3, og FR1, FR2 og FR3 avledet fra human kimbane-IGHV1-46*01 (SEQ ID NO. 46) og FR4 avledet fra human kimbane-IGHJ4*01 (SEQ ID NO. 48); og

20

b) en lettkjede som har CDR-L1, CDR-L2 og CDR-L3 med sekvensene henholdsvis SEQ ID No. 9, 5 og 11, og FR1, FR2 og FR3 avledet fra human kimbane-IGKV1-39*01 (SEQ ID NO. 47) og FR4 avledet fra human kimbane IGHJ4*01 (SEQ ID NO. 49).

10. Det internaliserende antistoffet ifølge krav 9, der antistoffet er valgt fra:

25

a) et antistoff omfattende et variabelt domene i tungkjeden med sekvens SEQ ID NO. 33 eller en hvilken som helst sekvens som utviser minst 80 % identitet med SEQ ID NO. 33, og de tre lettkjede-CDR-ene med sekvensene SEQ ID No. 9, 5 og 11;

30

b) et antistoff omfattende et variabelt domene i tungkjeden med sekvens SEQ ID NO. 34 eller en hvilken som helst sekvens som utviser minst 80 % identitet med SEQ ID NO. 34, og de tre lettkjede-CDR-ene med sekvensene SEQ ID No. 9, 5 og 11; og

c) et antistoff omfattende et variabelt domene i tungkjeden med en sekvens valgt fra SEQ ID No. 56, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 og 80 eller en hvilken som

[EP3134438]

helst sekvens med minst 80 % identitet med SEQ ID No.56, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 og 80; og de tre lettkjede-CDR-ene med sekvensene SEQ ID No. 9, 5 og 11.

5 **11.** Det internaliserende antistoffet ifølge krav 9, der antistoffet er valgt fra:
 a) et antistoff omfattende et variabelt domene i lettkjeden med sekvens SEQ ID NO. 35 eller en hvilken som helst sekvens som utviser minst 80 % identitet med SEQ ID NO. 35, og de tre tungkjede-CDR-ene med sekvensene SEQ ID No. 7, 2 og 3;

10 b) et antistoff omfattende et variabelt domene i lettkjeden med sekvens SEQ ID NO. 36 eller en hvilken som helst sekvens som utviser minst 80 % identitet med SEQ ID NO. 36, og de tre tungkjede-CDR-ene med sekvensene SEQ ID No. 7, 2 og 3; og

15 c) et antistoff omfattende et variabelt domene i lettkjeden med en sekvens valgt fra SEQ ID No. 57 og 60 eller en hvilken som helst sekvens med minst 80 % identitet med SEQ ID No. 57 eller 60; og de tre tungkjede-CDR-ene med sekvensene SEQ ID No. 7, 2 og 3.

12. Det internaliserende antistoffet ifølge krav 9, der antistoffet er valgt fra:

20 a) et antistoff omfattende en tungkjede med sekvens SEQ ID NO. 37 eller en hvilken som helst sekvens som utviser minst 80 % identitet med SEQ ID NO. 37, og en lettkjede med sekvens SEQ ID NO. 39 eller en hvilken som helst sekvens som utviser minst 80 % identitet med SEQ ID NO. 39;

25 b) et antistoff omfattende en tungkjede med sekvens SEQ ID NO. 38 eller en hvilken som helst sekvens som utviser minst 80 % identitet med SEQ ID NO. 38, og en lettkjede med sekvens SEQ ID NO. 40 eller en hvilken som helst sekvens som utviser minst 80 % identitet med SEQ ID NO. 40; og

30 c) et antistoff omfattende et variabelt domene i tungkjeden med en sekvens valgt fra SEQ ID No. 56, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 og 80, eller en hvilken som helst sekvens med minst 80 % identitet med SEQ ID NO. 56, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 eller 80, og et variabelt domene i lettkjeden med en sekvens valgt fra SEQ ID No. 57 og 60 eller en hvilken som helst sekvens med minst 80 % identitet med SEQ ID No. 57 eller 60.

[EP3134438]

4

13. Det internaliserende antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, der antistoffet er fremstilt av hybridom I-4757 deponert ved CNCM, Institut Pasteur Frankrike den 30. mai 2013.

5

14. Det murine hybridomet I-4757 deponert ved CNCM, Institut Pasteur, Frankrike den 30. mai 2013.

10

15. Det internaliserende monoklonale antistoffet, eller et internaliserende antigenbindende fragment derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, for anvendelse som medikament for å behandle en kreft som uttrykker IGF-1R, hvori antistoffet leverer et cytotoxisk middel på et vertsmålsted, der vertsmålstedet består av en epitop lokalisert i det ekstracellulære domenet til protein IGF-1R, foretrukket det ekstracellulære domenet til humant protein IGF-1R (SEQ ID NO. 51), mer foretrukket den N-terminale enden av det ekstracellulære domenet til humant protein IGF-1R N (SEQ ID NO. 52), eller en hvilken som helst naturlig variant sekvens derav.

15

20

16. Antistofflegemiddelkonjugat omfattende det internaliserende monoklonale antistoffet, eller et internaliserende antigenbindende fragment derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, konjugert til et cytotoxisk middel.

25

17. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 16, for anvendelse som medikament.

18. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 16 for anvendelse som medikament for å behandle en kreft som uttrykker IGF-1R.

30

19. Farmasøytisk sammensetning omfattende antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 16 og minst en eksipient og/eller en farmasøytisk akseptabel vehikkel.

20. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 19 for anvendelse som medikament for behandling av en kreft som uttrykker IGF-1R.

[EP3134438]

5

21. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 16 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 19 for anvendelse som medikament for levering av et legemiddel eller medikament til en kreftcelle som uttrykker IGF-1R hos et individ.

5