



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3169706 B1

NORWAY

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

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(45) Translation Published 2020.04.20

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2019.12.04

(86) European Application Nr. 15738884.4

(86) European Filing Date 2015.07.10

(87) The European Application's Publication Date 2017.05.24

(30) Priority 2014.07.11, DK, 201400380 2014.12.22, DK, 201400746  
2014.09.01, DK, 201400489 2015.05.12, DK, 201500283

(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 Genmab A/S, Kalvebod Brygge 43, 1560 Copenhagen V, Danmark

(72) Inventor BREIJ, Esther, Uppsalalaan 15, NL-3584 CT Utrecht, Nederland  
SATIJN, David, Uppsalalaan 15, NL-3584 CT Utrecht, Nederland  
VAN DEN BRINK, Edward Norbert, Uppsalalaan 15, NL-3584 CT Utrecht, Nederland  
VERZIJJ, Dennis, Uppsalalaan 15, NL-3584 CT Utrecht, Nederland  
DE JONG, Rob N., Uppsalalaan 15, NL-3584 CT Utrecht, Nederland  
PARREN, Paul, Werdorperwaard 17, NL-3984 PR Odijk, Nederland  
VAN DIJKHUIZEN RADERSMA, Riemke, Uppsalalaan 15, NL-3584 CT Utrecht, Nederland

(74) Agent or Attorney ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge

---

(54) Title **ANTIBODIES BINDING AXL**

(56) References Cited: WO-A1-2012/175691, WO-A1-2012/175692, US-A1- 2012 121 587, WO-A1-2011/159980, WO-A1-2011/014457  
REN LIU ET AL: "Induction, regulation, and biologic function of Axl receptor tyrosine kinase in Kaposi sarcoma", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 116, no. 2, 15 July 2010 (2010-07-15) , pages 297-305, XP002671995, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1182/BLOOD-2009-12-257154 [retrieved on 2010-05-04]  
LECONET ET AL.: "Preclinical validation of AXL receptor as a target for antibody-based pancreatic cancer immunotherapy", ONCOGENE, 13 November 2013 (2013-11-13), pages 5405-5414, XP055210840, DOI: 10.1038/onc.2013.487 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. Antistoff som binder til AXL, hvori
  - antistoffet ikke konkurrerer om å binde AXL med liganden Vekst-arrestspesifikk 6 (Gas6) og
  - 5 - antistoffet omfatter minst én bindingsregion som omfatter en variabel tungkjederegion (VH-region) og en variabel lett kjederegion (VL-region) som er valgt fra gruppen som består av,
    - 10 a) en VH-region som omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensen ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 36, 37 og 38, og en VL-region som omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensen ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 39, GAS og 49, [107];
    - b) en VH-region som omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensen ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 93, 94 og 95, og en VL-region som omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensen ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 96, GAS og 97, [613];
    - 15 c) en VH-region som omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensen ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 98, 99 og 100, og en VL-region som omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensen ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 101, DAS og 102, [613-08];
    - 20 d) en VH-region som omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensen ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 93, 94 og 95, og en VL-region som omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensen ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 128, XAS, hvorei X er D eller G, og 129, [613/613-08]; og
    - 25 e) en VH-region som omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensen ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 93, 126 og 127, og en VL-region som omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensen ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 96, GAS og 97, [613/608-01/610-01/620-06].
2. Antistoff ifølge krav 1,
  - 30 hvori antistoffet omfatter en variabel tungkjederegion (VH-region) og en variabel lett kjederegion (VL-region) som maksimalt har 10 mutasjoner eller substitusjoner, på det meste 5 mutasjoner eller substitusjoner, slik som på det meste 4 mutasjoner

eller substitusjoner, slik som maksimalt 3 mutasjoner eller substitusjoner, slik som på det meste 2 mutasjoner eller substitusjoner, slik som på det meste 1 mutasjon eller substitusjon, over nevnte VH-region eller VL-region, der VH-regionen eller VL-regionen er valgt fra gruppen som består av,

- 5           a) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 1 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 2 [107];
- b) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 25 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 26 [613];
- c) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 21 og en VL-region som omfatter  
10           SEQ ID nr. 22 [608-01];
- d) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 23 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 24 [610-01],
- e) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 27 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 28 [613-08]; og
- 15           f) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 29 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 30 [620-06].

3.       Antistoff ifølge ethvert av de foregående krav,  
hvor i nevnte minst ene bindingsregion omfatter en VH-region og en VL-region som  
20       er valgt fra gruppen som består av,

- a) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 1 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 2 [107];
- b) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 25 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 26 [613];
- 25           c) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 21 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 22 [608-01];
- d) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 23 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 24 [610-01];
- e) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 27 og en VL-region som omfatter  
30           SEQ ID nr. 28 [613-08]; og

f) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 29 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 30 [620-06].

4. Antistoff ifølge ethvert av de foregående krav,  
5 hvori den minst ene bindingsregionen omfatter en VH-region som omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensen ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 36, 37 og 38, og en VL-region som omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensen ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 39, GAS og 40, [107].
- 10 5. Antistoff ifølge ethvert av de foregående krav,  
hvori antistoffet omfatter en variabel tungkjederegion (VH-region) og en variabel lettkjederegion (VL-region) som maksimalt har 10 mutasjoner eller substitusjoner, på det meste 5 mutasjoner eller substitusjoner, slik som på det meste 4 mutasjoner eller substitusjoner, slik som på det meste 3 mutasjoner eller substitusjoner, slik  
15 som på det meste 2 mutasjoner eller substitusjoner, slik som på det meste 1 mutasjon eller substitusjon, over nevnte VH-region og nevnte VL-region, der VH-regionen omfatter SEQ ID nr. 1 og VL-regionen omfatter SEQ ID nr. 2 [107].
6. Antistoff ifølge ethvert av de foregående krav,  
20 hvori den minst ene bindingsregionen omfatter en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 1 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 2 [107].
7. Antistoff ifølge ethvert av de foregående krav,  
hvori
- 25 i) maksimal antistoffbinding til AXL i nærværet av Gas6 er minst 90 %, slik som minst 95 %, slik som minst 97 %, slik som minst 99 %, slik som 100 %, av binding i fraværet av Gas6 som bestemt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 2;
- 30 ii) maksimal antistoffbinding til AXL i nærværet av Gas6 er minst 90 %, slik som minst 95 %, slik som minst 97 %, slik som minst 99 %, slik som 100 %, av binding i fraværet av Gas6 som bestemt med en kompetitiv analyse, der konkurranse mellom nevnte antistoffbinding

til AXL og nevnte Gas6 blir bestemt på A431-celler som er preinkubert med Gas6 og uten Gas6;

- 5           iii)   nevnte antistoff har en bindingsaffinitet ( $K_D$ ) i området  $0,3 \times 10^{-9}$  til  $63 \times 10^{-9}$  M til AXL, og hvori nevnte bindingsaffinitet blir målt ved å benytte en Biosjikt Interferometri ved å benytte løselig AXL-ekstracellulært domene; og/eller
- 10          iv)   nevnte antistoff har en dissosiasjonsrate på  $9,7 \times 10^{-5}$  til  $4,4 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  til AXL, og hvori dissosiasjonsraten blir målt med Biosjikt Interferometri ved å benytte løselig rekombinant AXL-ekstracellulært domene.

8.       Antistoff ifølge ethvert av de foregående krav, hvori AXL er humant AXL som spesifisert i SEQ ID nr. 130 og/eller AXL fra cynomolgape som spesifisert i SEQ ID nr. 147.

15

9.       Antistoff ifølge ethvert av de foregående krav, hvori nevnte antistoff binder til en epitop innenfor det Ig1-liknende domenet av AXL, hvori nevnte epitop omfatter eller krever én eller flere aminosyrer som tilsvarer posisjoner L121 til Q129 eller T112 til Q124 for humant AXL.

20

10.      Antistoff ifølge ethvert av de foregående krav, hvori nevnte antistoff omfatter en tungkjede av en isotype som er valgt fra gruppen som består av IgG1, IgG2, IgG3 og IgG4.

25

11.      Antistoff ifølge krav 10, hvori isotypen er IgG1, eventuelt allotype IgG1m(f).

12.      Antistoff ifølge ethvert av de foregående krav, som er et monoklonalt fullengde-antistoff, slik som et monoklonalt fullengde-IgG1, $\kappa$ -antistoff.

30

13. Antistoff ifølge ethvert av de foregående krav, hvori nevnte antistoff er et effektorfunksjonsmanglende antistoff, et stabilisert IgG4-antistoff eller et monovalent antistoff.
- 5 14. Antistoff ifølge krav 13, hvori nevnte tungkjede har blitt modifisert slik at hele hengsleregionen har blitt fjernet.
- 10 15. Antistoff ifølge ethvert av de foregående krav, hvori nevnte antistoff er et enkeltkjedeantistoff.
16. Bispesifikt antistoff omfattende en første bindingsregion for et antistoff ifølge ethvert av de foregående krav, og en andre bindingsregion som binder et annet mål eller epitop enn nevnte første bindingsregion.
- 15 17. Bispesifikt antistoff ifølge krav 16, hvori nevnte bispesifikke antistoff omfatter en første og en andre tungkjede, hvori hver av nevnte første og andre tungkjede omfatter minst én hengsleregion, en CH2- og CH3-region, hvori det i nevnte første tungkjede er slik at minst én av  
20 aminosyrene i posisjonene som tilsvarer posisjoner valgt fra gruppen bestående av K409, T366, L368, K370, D399, F405 og Y407 i en human IgG1-tungkjede har blitt substituert, og i nevnte tungkjede har minst én av aminosyrene i posisjonene som  
25 tilsvarer en posisjon valgt fra gruppen bestående av F405, T366, L368, K370, D399, Y407 og K409 i en human IgG1-tungkjede blitt substituert, og hvori nevnte substitusjoner i nevnte første og andre tungkjeder ikke er i de samme posisjonene.
18. Bispesifikt antistoff ifølge ethvert av kravene 16 til 17, hvori aminosyren i posisjonen som tilsvarer K409 i en human IgG1-tungkjede er R i nevnte første tungkjede, og aminosyren i posisjonen som tilsvarer F405 i en human  
30 IgG1-tungkjede er L i nevnte andre tungkjede, eller vise versa.

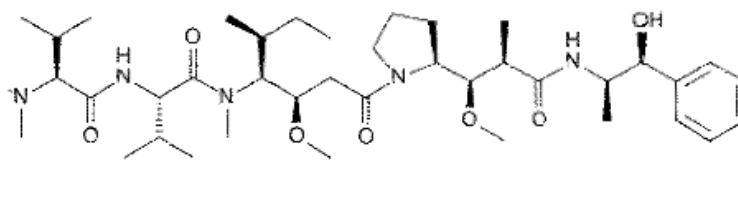
19. Immunkonjugat omfattende antistoffet ifølge ethvert av kravene 1 til 15, eller bispesifikt antistoff ifølge ethvert av kravene 16 til 18, og en terapeutisk enhet, slik som et cytotoxisk middel, et kjemoterapeutisk legemiddel, et cytokin, et immundempende middel, antibiotikum, eller en radioisotop.
- 5
20. Immunkonjugat ifølge krav 19, hvori den terapeutiske enheten er et cytotoxisk middel.
21. Immunkonjugat ifølge ethvert av kravene 19 til 22, hvori nevnte cytotoxiske middel er koblet til nevnte antistoff med en kløyvningsbar linker, slik som N-suksinimidyl-4-(2-pyridylditio)-pentanoat (SSP), maleimidokaproyl-valin-citrullin-p-aminobenzyloksykarbonyl (mc-vc-PAB) eller AV-1 k-lock valin-citrullin.
- 10
22. Immunkonjugat ifølge ethvert av kravene 19 til 20, hvori nevnte cytotoxiske middel er koblet til nevnte antistoff, eller fragment derav, med en ikke-kløyvningsbar linker, slik som suksinimidyl-4(N-maleimidometyl)sykloheksan-1-karboksylat (MCC) eller maleimidokaproyl (MC).
- 15
23. Immunkonjugat ifølge ethvert av kravene 19 til 22, hvori nevnte cytotoxiske middel er valgt fra gruppen: DNA-bindende midler, f.eks. DNA-alkylerer og kryssbindingsmidler, slik som calicheamicin, duocarmycin, rachelmycin (CC-1065), pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepiner (PBD'er) og indolinobenzodiazepin (IGN); mikrotubulibindende midler, slik som duostatin, slik som duostatin-3, auristatin, slik som monometylauristatin E (MMAE) og monometylauristatin F (MMAF), dolastatin, maytansin, N(2')-deacetyl-N(2')-(3-merkapt-1-oksopropyl)-maytansin (DM1) og tubulysin; og nukleosidanaloger; eller analoger, derivater eller prolegemidler derav.
- 20
- 25
- 30
24. Immunkonjugat ifølge ethvert av kravene 19 til 23, hvori nevnte immunkonjugat omfatter en kombinasjon av:



- i) nevnte cytotoksiske middel og nevnte kløyvningsbare linker som har tilstedeværende drepekapasitet («bystander kill capacity»);
- ii) nevnte cytotoksiske middel og nevnte kløyvningsbare linker som ikke har tilstedeværende drepekapasitet («bystander kill capacity»);
- 5    iii) nevnte cytotoksiske middel og nevnte ikke-kløyvningsbare linker som har tilstedeværende drepekapasitet («bystander kill capacity»); eller
- iv) nevnte cytotoksiske middel og nevnte ikke-kløyvningsbare linker som ikke har tilstedeværende drepekapasitet («bystander kill capacity»).
- 10    25.    Immunkonjugat ifølge ethvert av kravene 19 til 21, og 23 til 24, hvori nevnte linker er mc-vc-PAB og det cytotoksiske middelet er MMAE, eller linkerene er SSP og det cytotoksiske middelet er DM1.
- 15    26.    Immunkonjugat ifølge ethvert av kravene 19 til 25, hvori nevnte immunkonjugat omfatter nevnte linker mc-vc-PAB, nevnte cytotoksiske middel er MMAE og nevnte antistoff omfatter minst én bindingsregion som omfatter en VH-region og en VL-region som er valgt fra gruppen bestående av:
- 20    a) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 1 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 2 [107];
- b) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 25 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 26 [613];
- c) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 21 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 22 [608-01];
- 25    d) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 23 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 24 [610-01];
- e) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 27 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 28 [613-08]; og
- f) en VH-region som omfatter SEQ ID nr. 29 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 30 [620-06].

27. Immunkonjugat ifølge ethvert av kravene 19 og 21 til 22, hvori nevnte linker er MMC og det cytotoxiske middelet er DM1, eller linkerene er MC og det cytotoxiske middelet er MMAF.

- 5 28. Immunkonjugat ifølge ethvert av kravene 19 til 21 og 23 til 27, hvori det cytotoxiske middelet er monometyl-auristatin E (MMAE)

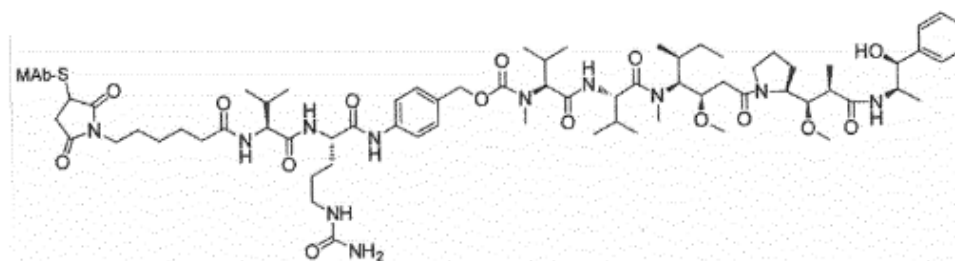


MMAE er koblet til antistoffet via en valin-citrullin-linker (VC-linker) på nitrogenet (N) på den venstre siden av MMAE-strukturen.

10

29. Immunkonjugat ifølge krav 28, hvori MMAE er koblet til antistoffet via en linker, som er valin-citrullin-p-aminobenzoyloksykonyl (mc-vc-PAB).

- 15 30. Immunkonjugat ifølge krav 29, hvori det cytotoxiske middelet monometyl-auristatin E (MMAE) er koblet til antistoffet via en valin-citrullin-linker (VC-linker) og en maleimidokaproyl-linker (MC-linker), hvori kombinasjonen av det cytotoxiske middelet og linkerne har den kjemiske strukturen,



20

hvori Mab er antistoffet.

31. Sammensetning omfattende antistoffet ifølge ethvert av kravene 1 til 15, et bispesifikt antistoff ifølge ethvert av kravene 16 til 18, eller et immunkonjugat ifølge ethvert av kravene 19 til 30.
- 5 32. Farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffet ifølge ethvert av kravene 1 til 15, et bispesifikt antistoff ifølge ethvert av kravene 16 til 18, eller et immunkonjugat ifølge ethvert av kravene 19 til 30, og en fatmasøytisk akseptabel bærer.
- 10 33. Nukleinsyrekonstruksjon som koder for et antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 15.
34. Ekspresjonsvektor omfattende én eller flere nukleinsyrekonstruksjoner ifølge krav 33.
- 15 35. Verstcelle omfattende en vektor ifølge krav 34.
36. Vertscelle ifølge krav 35, hvori nevnte vertscelle er en rekombinant vertscelle, slik som en rekombinant prokaryot vertscelle, rekombinant eukaryot vertscelle eller rekombinant mikrobevertscelle.
- 20 37. Vertscelle ifølge ethvert av kravene 35 til 36, hvori vertscellen produserer et antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 15, eller et bispesifikt antistoff ifølge ethvert av kravene 16 til 18.
- 25 38. Hybridom som produserer et antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 15.
39. Antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 15, bispesifikt antistoff ifølge ethvert av kravene 16 til 18, eller immunkonjugat ifølge ethvert av kravene 19 til 30, for anvendelse som et medikament.
- 30

40. Antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 15, bispesifikt antistoffet ifølge ethvert av kravene 16 til 18, eller immunkonjugat ifølge ethvert av kravene 19 til 30, for anvendelse i behandlingen av kreft.
- 5
41. Antistoff for anvendelse ifølge ethvert av kravene 39 til 40, hvori kreften er en fast tumor som uttrykker AXL eller en AXL-uttrykkende hematologisk krefttype.
- 10
42. Antistoff for anvendelse ifølge krav 41, hvori den hematologiske krefttypen er valgt fra gruppen bestående av leukemi, slik som kronisk lymfocytisk leukemi, myeloid leukemi, akutt myeloid leukemi (AML) og kronisk myeloid leukemi, lymfom slik som Non-Hodgkins lymfom og multippelt myelom.
- 15
43. Antistoff for anvendelse ifølge krav 41, hvori den faste tumoren som uttrykker AXL er lungekreft eller epidermoid karsinom.
- 20
44. Antistoff for anvendelse ifølge krav 41, hvori kreften er valgt fra gruppen bestående av kolorektalkreft, slik som koleorektalt karsinom og kolorektalt adenokarsinom, blærekreft, beinkreft slik som chondrosarkom, brystkreft slik som trippel-negativ brystkreft, krefttyper i sentralnervesystemet slik som glioblastom, astrocytom, neuroblastom,
- 25
- livmorhalskreft, bindevevskreft, endometriumkreft, fibroblastkreft, magekreft slik som magekarsinom, hode- og nakkekreft, nyrekreft, leverkreft slik som hepatocellulært karsinom, lungekreft slik som NSCLC og lunge-skvamøscellekarsinom, muskelkreft, nervevevskreft, eggstokkkreft, bukspyttkjertelkreft slik som duktalt pankreaskarsinom og adenopankreaskarsinom, hudkreft slik som malignt
- 30
- melanom og bløtvevssarkom.

45. Fremgangsmåte for å fremstille av et antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 15, hvori nevnte fremgangsmåte omfatter trinnene
- a) dyrke en vertscelle ifølge ethvert av kravene 35 til 37 eller et hybridom ifølge krav 38, og
  - b) rense antistoffet fra kulturmediet.
46. Diagnostisk sammensetning omfattende et antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 15 eller et bispesifikt antistoff ifølge ethvert av kravene 16 til 18.
47. Fremgangsmåte for å detektere tilstedeværelsen av AXL-antistoff, eller en celle som uttrykker AXL, i en prøve omfattende trinnene:
- a) å bringe prøven i kontakt med et antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 15, et bispesifikt antistoff ifølge ethvert av kravene 16 til 18 eller et immunkonjugat ifølge ethvert av kravene 20 til 30, ved betingelser som tillater dannelse av et kompleks mellom antistoffet, det bispesifikke antistoffet eller immunkonjugatet og AXL; og
  - b) analysere hvorvidt et kompleks har blitt dannet.
48. Sett for deteksjon av tilstedeværelsen av AXL-antigen, eller en celle som uttrykker AXL, i en prøve omfattende
- i) et antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 15, et bispesifikt antistoff ifølge ethvert av kravene 16 til 18, eller et immunkonjugat ifølge ethvert av kravene 19 til 30; og
  - ii) instruksjoner for anvendelse av nevnte sett.
49. Anti-idiotypisk antistoff som binder til et anti-AXL-antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 15.