



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3199552 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

(45)	Translation Published	2020.05.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.12.25
(86)	European Application Nr.	17157890.9
(86)	European Filing Date	2013.11.20
(87)	The European Application's Publication Date	2017.08.02
(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
(62)	Divided application	EP2922875, 2013.11.20
(73)	Proprietor	SANOFI, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike
(72)	Inventor	BERNE, Pierre-François, c/o SanofiDépartement Brevets54 rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike BLANCHE, Francis, c/o SanofiDépartement Brevets54 rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike BOUCHARD, Hervé, c/o SanofiDépartement Brevets54 rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike CAMERON, Béatrice, c/o SanofiDépartement Brevets54 rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike DABDOUBI, Tarik, c/o SanofiDépartement Brevets54 rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike DECARY, Stéphanie, c/o SanofiDépartement Brevets54 rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike FERRARI, Paul, c/o SanofiDépartement Brevets54 rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike RAK, Alexey, c/o SanofiDépartement Brevets54 rue La Boétie, 75008 Paris, 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

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,

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,

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

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

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 omfatter en tungkjede og en lettkjede hvori det variable domenet til tungkjeden omfatter sekvens SEQ ID NO: 5, eller en sekvens minst 85 % identisk dertil, en CDR1-H av sekvens SEQ ID NO:7, en CDR2-H av sekvens SEQ ID NO:8, og en CDR3-H av sekvens SEQ ID NO:9, og det variable domenet til lettkjeden omfatter sekvens SEQ ID NO: 29, eller en sekvens minst 85 % identisk dertil, en CDR1-L av sekvens SEQ ID NO:10, en CDR2-L av sekvens NTR og en CDR3-L av sekvens SEQ ID NO:12.
- 2.** Antistoff ifølge krav 1, hvori det variable domenet til tungkjeden omfatter sekvens SEQ ID NO: 5, eller en sekvens minst 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % eller 99 % identisk dertil.
- 3.** Antistoff ifølge krav 1, hvori det variable domenet til lettkjeden omfatter sekvens SEQ ID NO: 29, eller en sekvens minst 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % eller 99 % identisk dertil.
- 4.** Antistoff ifølge krav 1, hvori antistoffet omfatter en tungkjede som består av sekvens SEQ ID NO:87, eller en sekvens minst 85 % identisk dertil, og en lettkjede som består av sekvens SEQ ID NO:88, eller en sekvens minst 85 % identisk dertil.
- 5.** Isolert nukleinsyre omfattende en sekvens som koder for et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4.
- 6.** Vertscelle som er transformert av en nukleinsyre ifølge krav 5.
- 7.** Immunkonjugat omfattende et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 konjugert eller bundet til minst ett vekstinhiberende middel.
- 8.** Immunkonjugatet ifølge krav 7, hvori det vekstinhiberende midlet er et cytotoxisk middel eller en radioaktiv isotop.
- 9.** Immunkonjugatet ifølge krav 7 eller 8, hvori det vekstinhiberende midlet velges fra gruppen som består av kjemoterapeutiske midler, enzymer, antibiotika og toksiner så som små molekyltoksiner eller enzymatisk aktive toksiner, taksoider, vinkaer, taksaner, maytansinoid eller maytansinoidanaloger, tomaymycin- eller pyrrolbenzodiazepinderivater, kryptofycinderivater, leptomycinderivater, auristatin- eller

dolastatinanaloger, prodrugs, topoisomerase-II-inhibitorer, DNA-alkylerende midler, anti-tubulinmidler, og CC-1065 eller CC-1065-analoger.

10. Immunkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, hvori det vekstinhiberende midlet er (N2'-deacetyl-N2'-(3-merkpto-1-okso-1-propyl)-maytansin) DM1 eller N2'-deacetyl-N-2'(4-metyl-4-merkpto-1-okso-1-pentyl)-maytansin (DM4).

11. Immunkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 10, hvori antistoffet er kovalent festet via et spaltbart eller ikke-spaltbart bindeledd til det minst ene vekstinhiberende midlet.

12. Immunkonjugatet ifølge krav 11, hvori bindeleddet velges fra gruppen som består av N-suksinimidylpyridylditiobutyrat (SPDB), 4-(pyridin-2-yl-disulfanyl)-2-sulfo-smørsyre (sulfo-SPDB) og suksinimidyl(N-maleimidometyl)sykloheksan-1-karboksylat (SMCC).

13. Immunkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 11, hvori antistoffet er kovalent festet via N-suksinimidylpyridylditiobutyrat (SPDB) til N2'-deacetyl-N-2'(4-metyl-4-merkpto-1-okso-1-pentyl)-maytansin (DM4).

14. Immunkonjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 13, hvori antistoffet omfatter en tungkjede som består av sekvens SEQ ID NO:87 og en lett kjede som består av sekvens SEQ ID NO:88 og er kovalent bundet via N-suksinimidylpyridylditiobutyrat (SPDB) til N2'-deacetyl-N-2'(4-metyl-4-merkpto-1-okso-1-pentyl)-maytansin (DM4).

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 eller et immunkonjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 14, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

16. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, eller et immunkonjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 14, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 15, for anvendelse for behandling av kreft.

17. Antistoff eller et immunkonjugat ifølge krav 16, hvori kreften er en kolorektal kreft, magekreft, gastrisk kreft eller lungekreft.

18. Fremgangsmåte for å fremstille et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, fremgangsmåten omfatter trinnene som består av: (i) dyrke en transformert

vertscelle ifølge krav 6; (ii) uttrykke antistoffet eller polypeptidet; og (iii) utvinne det uttrykte antistoffet eller polypeptidet.

5 **19.** Fremgangsmåte ifølge krav 18, hvori antistoffet adskilles hensiktsmessig fra kulturmediet ved konvensjonelle immunglobulinrenseprosedyrer.

10 **20.** Fremgangsmåte for å fremstille ett immunkonjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 14 omfattende trinnene (i) bringe i kontakt en eventuelt bufret vandig løsning av antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 med løsninger av et bindeledd og en cytotoksisk forbindelse, og (ii) deretter eventuelt separere konjugatet som ble dannet i (i) fra det ikke-reagerte antistoffet.

15 **21.** Fremgangsmåte for å fremstille ett immunkonjugat ifølge krav 20, hvori etter trinn (i) eller (ii) kan den konjugatholdige løsningen utsettes for et ytterligere trinn (iii) med kromatografi, ultrafiltrering og/eller diafiltrering.

20 **22.** Fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk sammensetning omfattende et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 eller oppnådd av en fremgangsmåte ifølge kravene 18 eller 19, eller et immunkonjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 14 eller oppnådd av en fremgangsmåte ifølge kravene 20 eller 21, hvori en effektiv mengde av antistoffet eller immunkonjugatet løses opp eller dispergeres i en farmasøytisk akseptabel bærer eller vandig medium.