



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3319993 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.05.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.01.15
(86)	European Application Nr.	16739079.8
(86)	European Filing Date	2016.07.08
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.16
(30)	Priority	2016.01.13, US, 201662278283 P 2015.07.10, WO, PCT/EP15/065900
(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	BOSHUIZEN, Julia, Legmeerstraat 83-2, 1058-NC Amsterdam, Nederland JACOBSEN, Kirstine, Jagtvej 402., 5000 Odense, Danmark BREIJ, Esther, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, Nederland KOOPMAN, Louise, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, Nederland SATIJN, David, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, Nederland VAN DEN BRINK, Edward, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, Nederland VERZIJL, Dennis, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, Nederland DE JONG, Rob, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, Nederland VAN DIJKHUIZEN RADERSMA, Riemke, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, Nederland PEEPER, Daniel, Anton de Langelaan 2, 1183-DN Amstelveen, Nederland DITZEL, Henrik Jørn, Søgade 4, 8660 Skanderborg, Danmark PARREN, Paul, Werdorperwaard 17, 3984 PR Odijk, Nederland
(74)	Agent or Attorney	ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Title	AXL-SPECIFIC ANTIBODY-DRUG CONJUGATES FOR CANCER TREATMENT
(56)	References Cited:	WO-A1-2016/005593 WO-A1-2014/068139 WO-A1-2014/174111

CHEN JIAO ET AL: "PKD2 mediates multi-drug resistance in breast cancer cells through modulation of P-glycoprotein expression", CANCER LETTERS, vol. 300, no. 1, 10 December 2010 (2010-12-10), pages 48-56, XP029881986, ISSN: 0304-3835, DOI: 10.1016/J.CANLET.2010.09.005

ESTHER BREIJ: "Novel antibody-drug conjugates targeting Axl show anti-tumor activity in solid cancer xenograft models", AMERICAN ASSOCIATION OF CANCER RESEARCH, 19 April 2015 (2015-04-19), pages 1-2, XP055296816,

YINXIANG LV ET AL: "TopBP1 contributes to the chemoresistance in non-small cell lung cancer through upregulation of p53", DRUG DESIGN, DEVELOPMENT AND THERAPY, vol. Volume 10, 1 September 2016 (2016-09-01), pages 3053-3064, XP055517145, DOI: 10.2147/DDDT.S90705

E BREIJ: "Preclinical efficacy studies using HuMax-Axl-ADC, a novel antibody-drug conjugate targeting Axl-expressing solid cancers.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 33, 29 May 2015 (2015-05-29), pages 1-2, XP055297040,

Fryer: "Mechanisms underlying gemcitabine resistance in pancreatic cancer and sensitisation by the iMiD(TM) lenalidomide", ANTICANCER RESEARCH - International Journal of Cancer Research and Treatment, vol. 31, no. 11, 1 November 2011 (2011-11-01), pages 3747-3756, XP055517139, GR ISSN: 0250-7005

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-legemiddelkonjugat (ADC) som omfatter et antistoff som binder til humant AXL for anvendelse i behandling av kreft som er resistent mot minst ett terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av en tyrosinkinaseinhibitor, en
5 serin-/treoninkinaseinhibitor og et kjemoterapeutisk middel, der ADC omfatter minst én bindingsregion som omfatter en VH-region som omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensene ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 36, 37 og 38, og en VL-region som omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensene ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 39, GAS og 40.
- 10 2. ADC for anvendelse ifølge krav 1, der tyrosinkinaseinhibitoren er valgt fra gruppen bestående av erlotinib, afatinib, gefitinib, lapatinib, osimertinib, rociletinib, imatinib, sunitinib, crizotinib, midostaurin (PKC412) og quizartinib (AC220).
- 15 3. ADC for anvendelse ifølge krav 1, der serin-/treoninkinaseinhibitoren er en BRAF-inhibitor eller en MEK-inhibitor.
- 20 4. ADC for anvendelse ifølge krav 1, der
- (a) BRAF-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av vemurafenib (PLX4032), dabrafenib, og en terapeutisk effektiv analog eller derivat av enhver derav, slik som PLX4720;
- (b) MEK-inhibitoren er valgt fra trametinib og selumetinib (AZD6244), og
25 en terapeutisk effektiv analog eller derivat av enhver derav.
5. ADC for anvendelse ifølge krav 1, der det kjemoterapeutiske middelet er valgt fra gruppen bestående av paclitaxel, docetaxel, cisplatin, metformin, doxorubicin, etoposid, carboplatin, eller en
30 kombinasjon derav.

6. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der
- 5 (a) tyrosinkinaseinhibitoren er valgt fra en epidermalvekstfaktorreseptor-antagonist (EGFR-antagonist), HER2-antagonist, ALK-inhibitor og en FLT3-inhibitor, eller en kombinasjon av enhver derav;
- (b) serin-/treoninkinaseinhibitoren er valgt fra en BRAF-inhibitor og en MEK-inhibitor, eller en kombinasjon derav;
- 10 (c) det kjemoterapeutiske middelet er valgt fra pacliaxel, docetaxel, cisplatin, metformin, doxorubicin, etoposid, carboplatin, eller en kombinasjon derav.
7. ADC for anvendelse ifølge krav 1,
der
- 15 (a) tyrosinkinaseinhibitoren er en EGFR-inhibitor;
- (b) serin-/treoninkinaseninhibitoren er en BRAF-inhibitor; og
- (c) det kjemoterapeutiske middelet er et taxan.
8. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der kreften er en AXL-uttrykkende kreftform.
- 20
9. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der kreften er valgt fra et melanom, en ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), en livmorhalskreft, et skvamøscellekarsinom i hode og nakke (SCCHN), en brystkreft, en gastrointestinal-stromaltumor (GIST), en nyrekreft, en prostatakreft, et
- 25 neuroblastom, en pankreaskreft, en øsofagkreft, et rabdomyosarkom, en akutt myeloid leukemi (AML) eller en kronisk myeloid leukemi (CML).
10. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
som er for anvendelse i kombinasjon med det terapeutiske middelet, der ADC og det
- 30 terapeutiske middelet blir administrert samtidig, separat eller sekvensielt.

11. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
som er for anvendelse i behandling av en NSCLC som er resistent overfor et EGFR-
inhiberende middel, slik som erlotinib.
- 5 12. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
som er for anvendelse i behandling av et melanom som er resistent overfor
vemurafenib.
- 10 13. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
som er for anvendelse i behandling av livmorhalskreft som er resistent overfor
paclitaxel eller en terapeutisk effektiv analog eller derivat derav, slik som
docetaxel.
- 15 14. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der ADC omfatter et cytotoxisk middel, et kjemoterapeutisk middel eller en
radioisotop som er koblet til et antistoff.
- 20 15. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der den terapeutiske enheten er et cytotoxisk middel, eventuelt koblet til ADC via
en linker.
- 25 16. ADC for anvendelse ifølge krav 15,
der det cytotoxiske middelet er koblet til antistoffet med en kløyvningsbar linker,
slik som N-suksinimidyl-4-(2-pyridyltio)-pentanoat (SSP), maleimidokaproyl-valin-
citrullin-p-aminobenzyloksykarbonyl (mc-vc-PAB) eller AV-1 k-lock valin-
citrullin.
- 30 17. ADC for anvendelse ifølge ethvert av krav 15 eller 16,
der det cytotoxiske middelet er koblet til antistoffet med en ikke-kløyvningsbar
linker, slik som suksinimidyl-4(N-maleimidometyl)-sykloheksan-1-karboksylat
(MCC) eller maleimidokaproyl (MC).

18. ADC for anvendelse ifølge ethvert av kravene 15 til 17,
der det cytotoxiske middelet er valgt fra gruppen bestående av DNA-målsøkende
midler, for eksempel DNA-alkylatorer og kryss-linkere slik som calicheamicin,
duocarmycin, rachelmycin (CC-1065), pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepiner (PBD),
5 og indolinbenzodiazepin (IGN), mikrotubuli-målsøkende 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-
markapto-1-oksopropyl)-maytansin (DM1), og tubulysin; og nukleosidanaloger;
eller analoger; derivater eller forløperlegemidler derav.
- 10
19. ADC for anvendelse ifølge ethvert av kravene 15 til 18,
der
- (a) linkeren er kløyvningsbar og det cytotoxiske middelet har tilskuer-
drepekapasitet;
 - 15 (b) linkeren er kløyvningsbar og det cytotoxiske middelet ikke har tilskuer-
drepekapasitet;
 - (c) linkeren er ikke-kløyvningsbar og det cytotoxiske middelet har tilskuer-
drepekapasitet; eller
 - (d) linkeren er ikke-kløyvningsbar og det cytotoxiske middelet ikke har
20 tilskuer-drepekapasitet.
20. ADC for anvendelse ifølge ethvert av kravene 15 til 19,
der linkeren er mc-vc-PAB og det cytotoxiske middelet er MMAE.
- 25
21. ADC for anvendelse ifølge ethvert av kravene 15 til 19,
der linkeren er SSP og det cytotoxiske middelet er DM1.
22. ADC for anvendelse ifølge ethvert av kravene 15 til 19,
der legemiddelet er duostatin3.
- 30

23. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der aminosyresekvensen til det humane AXL er spesifisert i SEQ ID nr. 130.
24. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
5 som binder til krabbemakak-AXL som spesifisert i SEQ ID nr. 147.
25. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der antistoffet omfatter minst én bindingsregion som omfatter en VH-region som er
minst 90 %, slik som minst 95 %, slik som minst 97 %, slik som minst 99 %
10 identisk med SEQ ID nr. 1 og en VL-region som er minst 90 %, slik som minst 95
%, slik som minst 97 %, slik som minst 99 % identisk med SEQ ID nr. 2 [107].
26. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der den minst ene bindingsregionen omfatter en VH-region som omfatter SEQ ID
15 nr. 1 og en VL-region som omfatter SEQ ID nr. 2 [107].
27. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der
antistoffet omfatter minst én bindingsregion som omfatter en VH-region som
20 omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensene ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 36,
37 og 38; og en VL-region som omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-sekvensene
ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 39, GAS og 40 [107];
linkeren er ms-vs-PAB; og
det cytototiske middelet er MMAE.
- 25
28. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der antistoffet binder til en epitop på AXL, der epitopen blir gjenkjent av ethvert av
antistoffene som er definert i krav 19.
29. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
30 der antistoffet binder til en epitop i Ig1-domenet til AXL, der epitopen omfatter

eller krever én eller flere aminosyrer som tilsvarer posisjonene L121 til Q129 eller T112 til Q124 i human AXL.

30. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
5 der antistoffet omfatter en tungkjede av en isotype som er valgt fra gruppen som består av IgG1, IgG2, IgG3 og IgG4.

31. ADC for anvendelse ifølge krav 30,
der isotypen er IgG1, eventuelt allotype IgG1m(f).

10

32. ADC ifølge ethvert av de foregående krav,
som er et monoklonalt fullengde-antistoff, slik som et monoklonalt fullengde-IgG1, κ -antistoff.

- 15 33. ADC for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 32,
der antistoffet er et effektor-funksjon-manglende antistoff, et stabilisert IgG4-antistoff eller et monovalent antistoff.

34. ADC for anvendelse ifølge krav 33,
20 der tungkjeden har blitt modifisert slik at hele hengsleregionen har blitt fjernet.

35. ADC for anvendelse ifølge ethvert av kravene 33 og 34,
der sekvensen til antistoffet har blitt modifisert slik at den ikke omfatter noe akseptorseter for N-koblet glykosylering.

25

36. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der antistoffet er et enkeltkjedeantistoff.

30

37. ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav, der antistoffet er et bispesifikt antistoff som omfatter en første bindingsregion for et antistoff ifølge ett av de foregående krav, og en andre bindingsregion som binder et annet mål eller epitop enn den første bindingsregionen.