



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3423105 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/68 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.09.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.05.05
(86)	European Application Nr.	17711475.8
(86)	European Filing Date	2017.03.02
(87)	The European Application's Publication Date	2019.01.09
(30)	Priority	2016.03.02, US, 201662302562 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated Validation states	MA ; MD
(73)	Proprietor	Eisai R&D Management Co., Ltd., 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan
(72)	Inventor	ALBONE, Earl, F., 2105 Whitpain Hills, Blue Bell PA 19422, USA CHENG, Xin, 373 Saybrook Lane, Wallingford PA 19086, USA CUSTAR, Daniel, W., 105 Peachtree Lane, North Andover MA 01845, USA FURUUCHI, Keiji, 1219 West Wynnewood Road Unit 101, Wynnewood PA 19096, USA LI, Jing, 40 Lincoln Circle East, Andover MA 01810, USA MAJUMDER, Utpal, 117 Bradford Road, Tewksbury, MA 01876, USA UENAKA, Toshimitsu, 890 S. Matlack Street 333, West Chester PA 19382, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	ERIBULIN-BASED ANTIBODY-DRUG CONJUGATES AND METHODS OF USE
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A2-2014/089335 NIKOLAOS DIAMANTIS ET AL: "Antibody-drug conjugates-an emerging class of cancer treatment", BRITISH JOURNAL OF CANCER, vol. 114, no. 4, 16 February 2016 (2016-02-16), pages 362-367, XP55371017, GB ISSN: 0007-0920, DOI: 10.1038/bjc.2015.435 SRIDHAR NARAYAN ET AL: "Novel second generation analogs of eribulin. Part II: Orally available and active against resistant tumors in vivo", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 21, no. 6, 20 January 2011 (2011-01-20), pages 1634-1638, XP028169543, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2011.01.097 [retrieved on 2011-01-25] ZHENG W ET AL: "Macrocyclic ketone analogues of halichondrin B", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 14, no. 22, 15 November 2004 (2004-11-15), pages 5551-5554, XP004598592, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2004.08.069
------	-------------------	--

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

5 **1.** Antistoff-legemiddelkonjugat av formel (I):



hvor

- 10 (i) Ab er et internaliserende anti-folatreseptoralfaantistoff eller internaliserende antigenbindende fragment derav omfattende tre tungkjedekomplementaritetsbestemmende regioner (HCDR-er) omfattende aminosyresekvenser ifølge SEQ ID NO: 2 (HCDR1), SEQ ID NO: 3 (HCDR2), og SEQ ID NO: 4 (HCDR3); og tre lettkjedekomplementaritetsbestemmende regioner (LCDR-er)
- 15 omfattende aminosyresekvenser ifølge SEQ ID NO: 7 (LCDR1), SEQ ID NO: 8 (LCDR2) og SEQ ID NO: 9 (LCDR3), som definert av Kabat-nummereringssystemet; eller tre tungkjedekomplementaritetsbestemmende regioner (HCDR-er) omfattende aminosyresekvenser ifølge SEQ ID NO: 13 (HCDR1), SEQ ID NO: 14 (HCDR2) og SEQ ID NO: 15 (HCDR3); og tre lettkjedekomplementaritetsbestemmende regioner (LCDR-er)
- 20 omfattende aminosyresekvenser ifølge SEQ ID NO: 16 (LCDR1), SEQ ID NO: 17 (LCDR2) og SEQ ID NO: 18 (LCDR3), som definert av IMGT-nummereringssystemet;
- (ii) D er eribulin;
- (iii) L er et spaltbart bindeledd omfattende Mal-(PEG)₂-Val-Cit-pAB; og
- (iv) *p* er et heltall fra 1 til 8.

25

2. Antistoff-legemiddelkonjugatet ifølge krav 1, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragmentet omfatter en tungkjedevariabel region omfattende en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 23, og en lettkjedevariabel region omfattende en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 24.

30

3. Antistoff-legemiddelkonjugatet ifølge krav 1 eller krav 2, hvor *p* er et heltall fra 3 til 4.

4. Antistoff-legemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragmentet omfatter et humant IgG1-konstant tungkjededomene og et humant Ig-kappa konstant lettkjededomene.

35

5. Sammensetning omfattende flere kopier av antistoff-legemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor gjennomsnittet *p* av antistoff-

legemiddelkonjugatene i sammensetningen er fra ca. 3,2 til ca. 3,8 eller fra ca. 3,6 til ca. 4,4.

6. Antistoff-legemiddelkonjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 eller sammensetningen ifølge krav 5 for anvendelse ved behandling av kreft som uttrykker folatreseptor alfa.

7. Antistoff-legemiddelkonjugatet for anvendelse ifølge krav 6, hvori kreften er magekreft, en serøs eggstokkreft, en klarcellet eggstokkreft, en ikke-småcellet lungekreft, en tykktarmskreft, en trippel-negativ brystkreft, en endometriekreft, et serøst endometriekarsinom, et lungekarsinoid eller et osteosarkom.

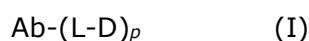
8. Farmasøytisk sammensetning omfattende antistoff-legemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 eller sammensetningen ifølge krav 5, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

9. Fremgangsmåte for å fremstille antistoff-legemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 eller sammensetningen ifølge krav 5, omfattende å reagere et antistoff eller antigenbindende fragment med et spaltbart bindeledd bundet til eribulin under forhold som tillater konjugering.

10. Fremgangsmåte for å bestemme om en pasient vil være responsiv på behandling med antistoff-legemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 eller sammensetningen ifølge krav 5, omfattende å tilveiebringe en biologisk prøve fra pasienten og bringe den biologiske prøven i kontakt med antistoff-legemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 eller sammensetningen ifølge krav 5.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori den biologiske prøven er en tumorbiopsi fra en magekreft, en serøs eggstokkreft, en klarcellet eggstokkreft, en ikke-småcellet lungekreft, en kolorektalkreft, en trippel-negativ brystkreft, en endometriekreft, et serøst endometriekarsinom, et lungekarsinoid eller et osteosarkom.

12. Sammensetning omfattende flere kopier av et antistoff-legemiddelkonjugat av formel (I):



hvori

- (i) Ab er et internaliserende anti-folatreseptoralfaantistoff eller internaliserende antigenbindende fragment derav omfattende tre tungkjedekomplementaritetsbestemmende regioner (HCDR-er) omfattende aminosyresekvenser ifølge SEQ ID NO: 2 (HCDR1), SEQ ID NO: 3 (HCDR2), og SEQ ID NO: 4 (HCDR3); og tre lettkjedekomplementaritetsbestemmende regioner (LCDR-er) omfattende aminosyresekvenser ifølge SEQ ID NO: 7 (LCDR1), SEQ ID NO: 8 (LCDR2) og SEQ ID NO: 9 (LCDR3), som definert av Kabat-nummereringssystemet; eller tre tungkjedekomplementaritetsbestemmende regioner (HCDR-er) omfattende aminosyresekvenser ifølge SEQ ID NO: 13 (HCDR1), SEQ ID NO: 14 (HCDR2) og SEQ ID NO: 15 (HCDR3); og tre lettkjedekomplementaritetsbestemmende regioner (LCDR-er) omfattende aminosyresekvenser ifølge SEQ ID NO: 16 (LCDR1), SEQ ID NO: 17 (LCDR2) og SEQ ID NO: 18 (LCDR3), som definert av IMGT-nummereringssystemet;
- (ii) D er eribulin;
- (iii) L er et spaltbart bindeledd omfattende Mal-(PEG)₂-Val-Cit-pAB; og
- (iv) p er det gjennomsnittlige antallet -L-D-deler per Ab, hvori gjennomsnittet p av antistoff-legemiddelkonjugatene i sammensetningen er fra ca. 3,6 til ca. 4,4.

- 13.** Sammensetningen ifølge krav 12, hvori antistoffet eller det antigenbindende fragmentet omfatter en tungkjedevariabel region omfattende en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 23, og en lettkjedevariabel region omfattende en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 24.