



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2852408 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.10.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.05.17
(86)	European Application Nr.	13724523.9
(86)	European Filing Date	2013.05.21
(87)	The European Application's Publication Date	2015.04.01
(30)	Priority	2012.05.23, WO, PCT/EP12/002210
(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	TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz gemeinnützige GmbH, Freiligrathstrasse 12, 55131 Mainz, DE-Tyskland Ganymed Pharmaceuticals GmbH, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, DE-Tyskland
(72)	Inventor	SAHIN, Ugur, Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz, DE-Tyskland TÜRECI, Özlem, Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz, DE-Tyskland MITNACHT-KRAUS, Rita, Taunusstrasse 45, 61169 Friedberg, DE-Tyskland JACOBS, Stefan, Denis, Friedenstrasse 7, 55252 Mainz-Kastel, DE-Tyskland UTSCH, Magdalena, Jadwiga, Fingerkrautweg 30b, 55262 Heidesheim am Rhein, DE-Tyskland HEINZ, Cornelia, Adriana, Maria, Auf den Elfmorgen 22, 55278 Dalheim, DE-Tyskland STADLER, Christiane Regina, Fritz-Bockius Strasse 13, 64625 Bensheim, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, DK-1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	COMBINATION THERAPY INVOLVING ANTIBODIES AGAINST CLAUDIN 18.2 FOR TREATMENT OF CANCER
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A1-2010/009794 WO-A1-2011/090005 KOBUNAI TAKASHI ET AL: "Antitumour Activity of S-1 in Combination with Cetuximab on Human Gastric Cancer Cell Lines In Vivo", ANTICANCER RESEARCH, vol. 31, no. 11, November 2011 (2011-11), pages 3691-3696, XP002678607,
------	-------------------	--

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 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av en kreftsykdom, idet fremgangsmåten omfatter administrering av antistoffet i kombinasjon med et middel, hvori
 - 5 (a) antistoffet binder seg til CLDN18.2 og medierer dreping av celler som uttrykker CLDN18.2 av ADCC og/eller CDC, hvori antistoffet omfatter en antistofftungkjede som omfatter aminosyresekvensen representert av SEQ ID NO: 32 og en antistoffflettkjede som omfatter aminosyresekvensen representert av SEQ ID NO: 39, og
 - (b) midlet er et middel som stabiliserer eller øker uttrykking av CLDN18.2, idet midlet
10 velges fra gruppen som består av (i) oksaliplatin og 5-fluoruracil, (ii) epirubicin, oksaliplatin og 5-fluoruracil; (iii) 5-fluoruracil, folinsyre og oksaliplatin, (iv) irinotekan, (v) docetaxel og (vi) cisplatin og prodrugs derav.
2. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 1, hvori antistofftungkjeden omfatter
15 aminosyresekvensen representert av SEQ ID NO: 17, og antistoffflettkjeden omfatter aminosyresekvensen representert av SEQ ID NO: 24.
3. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori fremgangsmåten videre omfatter administrering av et middel som stimulerer $\gamma\delta$ -T-celler, hvori midlet er et bisfosfonat eller et
20 middel valgt fra gruppen som består av zoledronsyre, klodronsyre, ibandronsyre, pamidronsyre, risedronsyre, minodronsyre, olpadronsyre, alendronsyre, inkadronsyre og salter derav.
4. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 3, hvori $\gamma\delta$ -T-cellene er V γ 9V δ 2-T-celler.
- 25 5. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 3 eller 4, hvori bisfosfonatet er et nitrogenholdig bisfosfonat (aminobisfosfonat).
6. Antistoffet for anvendelse ifølge ett av kravene 3 til 5, hvori midlet som stimulerer $\gamma\delta$ -T-celler administreres i kombinasjon med interleukin-2.
30
7. Antistoffet for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 6, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av antistoffet i en dose på opptil 1000 mg/m².
8. Antistoffet for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 7, hvori fremgangsmåten omfatter

administrering av antistoffet gjentatte ganger i en dose på 300 til 600 mg/m².

9. Antistoffet for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 8, hvori kreften er CLDN18.2-positiv.

5

10. Antistoffet for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 9, hvori kreften er et adenokarsinom, spesielt et fremskredet adenokarsinom.

10 11. Antistoffet for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 10, hvori kreften velges fra gruppen som består av kreft i magen, spiserørkreft, spesielt det nedre spiserøret, kreft i spiserør-mageforbindelsen og gastroøsofageal kreft.

15 12. Antistoffet for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 11, hvori pasienten er en HER2/neu-negativ pasient eller en pasient med HER2/neu-positiv status, men ikke kvalifisert for trastuzumabbehandling.

13. Antistoffet for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 12, hvori CLDN18.2 har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 1.

20 14. Medisinsk preparat som omfatter et antistoff og et middel, hvori
(a) antistoffet binder seg til CLDN18.2 og medierer dreping av celler som uttrykker CLDN18.2 av ADCC og/eller CDC, hvori antistoffet omfatter en antistofftungkjede som omfatter aminosyresekvensen representert av SEQ ID NO: 32 og en antistoffflettkjede som omfatter aminosyresekvensen representert av SEQ ID NO: 39, og

25 (b) midlet er et middel som stabiliserer eller øker uttrykking av CLDN18.2, idet midlet velges fra gruppen som består av (i) oksaliplatin og 5-fluoruracil, (ii) epirubicin, oksaliplatin og 5-fluoruracil; (iii) 5-fluoruracil, folinsyre og oksaliplatin, (iv) irinotekan, (v) docetaxel og (vi) cisplatin og prodrugs derav.

30 15. Det medisinske preparatet ifølge krav 14, hvori antistofftungkjeden omfatter aminosyresekvensen representert av SEQ ID NO: 17, og antistoffflettkjeden omfatter aminosyresekvensen representert av SEQ ID NO: 24.

16. Det medisinske preparatet ifølge krav 14 eller 15, som videre omfatter et middel som

stimulerer $\gamma\delta$ -T-celler, hvori midlet er et bisfosfonat eller et middel valgt fra gruppen som består av zoledronsyre, klodronsyre, ibandronsyre, pamidronsyre, risedronsyre, minodronsyre, olpadronsyre, alendronsyre, inkadronsyre og salter derav.

- 5 17. Det medisinske preparatet ifølge ett av kravene 14 til 16, som er et sett som omfatter en første beholder som inkluderer antistoffet som har evnen til binding til CLDN18.2 og en beholder som inkluderer midlet som stabiliserer eller øker ekspresjon av CLDN18.2, og eventuelt en beholder som inkluderer midlet som stimulerer $\gamma\delta$ -T-celler.
- 10 18. Det medisinske preparatet ifølge ett av kravene 14 til 17, som videre inkluderer trykte instruksjoner for anvendelse av preparatet for behandling av kreft.