



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2920308 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.05.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.12.12
(86)	European Application Nr.	13850047.5
(86)	European Filing Date	2013.10.30
(87)	The European Application's Publication Date	2015.09.23
(30)	Priority	2012.10.31, US, 201261720939 P 2013.03.12, US, 201361777875 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
(73)	Proprietor	Ionis Pharmaceuticals, Inc., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA
(72)	Inventor	CROOKE, Stanley, T., Isis Pharmaceuticals Inc.2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA YAMASHITA, Mason, Isis Pharmaceuticals Inc.2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	CANCER TREATMENT
(56)	References Cited:	WO-A2-2012/135736, US-A1- 2012 202 874, ROBERTO CHIARLE ET AL: "Stat3 is required for ALK-mediated lymphomagenesis and provides a possible therapeutic target", NATURE MEDICINE., vol. 11, no. 6, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 623-629, XP055272858, US ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/nm1249, R. S. GEARY ET AL: "PHARMACOKINETICS OF A TUMOR NECROSIS FACTOR- PHOSPHOROTHIOATE 2'-O-(2-METHOXYETHYL) MODIFIED ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDE: COMPARISON ACROSS SPECIES", DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, vol. 31, no. 11, 1 November 2003 (2003-11-01), pages 1419-1428, XP055272895, US ISSN: 0090-9556, DOI: 10.1124/dmd.31.11.1419, SOPHIE CALLIES ET AL: "Integrated analysis of preclinical data to support the design of the first in man study of LY2181308, a second generation antisense oligonucleotide", BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY., vol. 71, no. 3, 1 March 2011 (2011-03-01), pages 416-428, XP055272919, GB ISSN: 0306-5251, DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03836.x, D. HONG ET AL: "AZD9150, a

next-generation antisense oligonucleotide inhibitor of STAT3 with early evidence of clinical activity in lymphoma and lung cancer", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 7, no. 314, 18 November 2015 (2015-11-18), pages 314ra185-314ra185, XP055271900, Washington, DC ISSN: 1946-6234, DOI: 10.1126/scitranslmed.aac5272, US-A1- 2012 065 125, US-B2- 7 611 839, W.-C. LI ET AL: "Inhibition of Growth and Metastasis of Human Hepatocellular Carcinoma by Antisense Oligonucleotide Targeting Signal Transducer and Activator of Transcription 3", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 12, no. 23, 1 December 2006 (2006-12-01), pages 7140-7148, XP055272863, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0484, R. Z. YU ET AL: "Cross-Species Pharmacokinetic Comparison from Mouse to Man of a Second-Generation Antisense Oligonucleotide, ISIS 301012, Targeting Human Apolipoprotein B-100", DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, vol. 35, no. 3, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 460-468, XP055255802, US ISSN: 0090-9556, DOI: 10.1124/dmd.106.012401, WO-A1-2008/109494

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.** Antisenseforbindelse som er komplementær med human STAT3 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av B-cellelymfom hos et humant individ som har behov derav, hvori fremgangsmåten omfatter administrering til individet av antisenseforbindelsen i en første fase og deretter en andre fase, hvori den første fasen involverer administrering av en total ukentlig dose av forbindelsen i området 100-750 mg
10 ($\pm 12\%$) i de første 1-10 ukene, og den andre fasen involverer administrering av en total ukentlig dose i området 100-250 mg ($\pm 12\%$) i minst 1 uke etter første fasen; og hvori antisenseforbindelsen er et enkeltstrenget modifisert oligonukleotid som består av 16 forbundede nukleosider som har en nukleobasesekvens som består av SEQ ID NO: 12, som omfatter:
- 15 et mellomromsegment som består av ti forbundede deoksynukleosider;
et 5'-vingesegment som består av 3 forbundede nukleosider; og
et 3'-vingesegment som består av 3 forbundede nukleosider;
hvori mellomromsegmentet posisjoneres mellom 5'-vingesegmentet og 3'-vingesegmentet; hvori hvert nukleosid til hvert vingesegment omfatter et begrenset
20 etyl nukleosid; hvori hver internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotidet er en fosfortioatbinding; og hvori hvert cytosin av det modifiserte oligonukleotidet er et 5-metylcytosin.
- 25 **2.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvori B-cellelymfomet er et ikke-Hodgkins B-cellelymfom.
- 30 **3.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 2, hvori ikke-Hodgkins-B-cellelymfomet er diffust stor-B-cellelymfom (DLBCL).
- 35 **4.** Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den første fasen er 1 uke.
5. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den første fasen omfatter administrering av forbindelsen i 3 like doser innen en uke.

6. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den totale ukentlige dosen av antisenseforbindelsen i den første fasen er en mengde av en hvilken som helst av 100 mg ($\pm 12\%$), 125 mg ($\pm 12\%$), 150 mg ($\pm 12\%$), 175 mg ($\pm 12\%$), 200 mg ($\pm 12\%$), 225 mg ($\pm 12\%$), 250 mg ($\pm 12\%$), 275 mg ($\pm 12\%$), 300 mg ($\pm 12\%$), 325 mg ($\pm 12\%$), 350 mg ($\pm 12\%$), 375 mg ($\pm 12\%$), 400 mg ($\pm 12\%$), 425 mg ($\pm 12\%$), 450 mg ($\pm 12\%$), 475 mg ($\pm 12\%$), 500 mg ($\pm 12\%$), 525 mg ($\pm 12\%$), 550 mg ($\pm 12\%$), 575 mg ($\pm 12\%$), 600 mg ($\pm 12\%$), 625 mg ($\pm 12\%$), 650 mg ($\pm 12\%$), 675 mg ($\pm 12\%$), 700 mg ($\pm 12\%$), 725 mg ($\pm 12\%$) eller 750 mg ($\pm 12\%$).

10

7. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den totale ukentlige dosen av antisenseforbindelsen i den andre fasen er en mengde av en hvilken som helst av 100 mg ($\pm 12\%$), 110 mg ($\pm 12\%$), 120 mg ($\pm 12\%$), 130 mg ($\pm 12\%$), 140 mg ($\pm 12\%$), 150 mg ($\pm 12\%$), 160 mg ($\pm 12\%$), 170 mg ($\pm 12\%$), 180 mg ($\pm 12\%$), 190 mg ($\pm 12\%$), 200 mg ($\pm 12\%$), 210 mg ($\pm 12\%$), 220 mg ($\pm 12\%$), 230 mg ($\pm 12\%$), 240 mg ($\pm 12\%$), eller 250 mg ($\pm 12\%$).

15

8. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den totale ukentlige dosen av antisenseforbindelsen i den første fasen er en mengde på 600 mg ($\pm 12\%$).

20

9. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den totale ukentlige dosen av antisenseforbindelsen i den andre fasen er en mengde på 200 mg ($\pm 12\%$).

25