



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2976360 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.11.27
(86)	European Application Nr.	14714586.6
(86)	European Filing Date	2014.03.17
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.27
(30)	Priority	2013.03.18, WO, PCT/EP13/000817
(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	Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-Chome, Chuo-kuTokyo 103-8411, Japan TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz gemeinnützige GmbH, Freiligrathstrasse 12, 55131 Mainz, Tyskland
(72)	Inventor	SAHIN, Ugur, Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz, Tyskland TÜRECI, Özlem, Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	THERAPY INVOLVING ANTIBODIES AGAINST CLAUDIN 18.2 FOR TREATMENT OF CANCER
(56)	References Cited:	WO-A1-2007/059997 SAHIN UGUR ET AL: "Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development", CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 14, no. 23, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 7624- 7634, XP002588324, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1547 THORSTEN KLAMP ET AL: "Highly Specific Auto-Antibodies against Claudin-18 Isoform 2 Induced by a Chimeric HBcAg Virus-Like Particle Vaccine Kill Tumor Cells and Inhibit the Growth of Lung Metastases", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER

RESEARCH, US; BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 71, no. 2, 15 January 2011 (2011-01-15), pages 516-527, XP002678744, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2292 [retrieved on 2011-01-11]

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 har muligheten til å binde seg til CLDN18.2 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en kreftsykdom hos en menneskepasient ved å unngå bivirkninger av grad 4 og grad 5 for pasienten, hvori antistoffet administreres i en dose på
5 minst 300 mg/m² for å tilveiebringe et serumnivå på minst 40 µg/ml, hvori antistoffet omfatter en antistofftungkjede omfattende aminosyresekvensen representert av SEQ ID NO: 32 og en antistofflettkjede omfattende aminosyresekvensen representert av SEQ ID NO: 39, og hvori antistofftungkjeden omfatter aminosyresekvensen representert av SEQ ID NO: 17, og antistofflettkjeden omfatter aminosyresekvensen representert av SEQ ID NO: 24, hvori
10 antistoffet administreres i en dose på opptil 1000 mg/m².
2. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 1, hvori det tilveiebrakte serumnivået er mellom 40 µg/ml og 700 µg/ml.
3. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori serumnivået tilveiebringes i minst 7 dager.
- 15 4. Antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori minst 50 % av kreftcellene til pasienten er CLDN18.2-positive og/eller minst 40 % av kreftcellene til pasienten er positive for overflateekspresjon av CLDN18.2.
5. Antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori antistoffet administreres i en enkeltdose eller i flere doser.
- 20 6. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 5, hvori antistoffet administreres i minst 3 doser.
7. Antistoffet for anvendelse ifølge kravene 5 eller 6, hvori dosene til antistoffet administreres i tidsintervaller på minst 7 dager.
8. Antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori behandlingen videre omfatter administrering av én eller flere valgt fra gruppen som består av
25 antiemetika, antispasmodika, parasympatolytika og midler som beskytter mageslimhinnen.
9. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 8, hvori behandlingen omfatter administrering til pasienten av en nevrokinin 1 (NK1) reseptorantagonist som Aprepitant (f.eks. Emend), en 5-HT₃-reseptorantagonist som Ondansetron (f.eks. Zofran), Granisetron (f.eks. Kytril, Sancuso) eller Palonosetron (f.eks. Aloxi), eller en kombinasjon av to eller flere derav, et
30 antispasmodika som butylskopolamin (f.eks. Buscopan) og en protonpumpeinhibitor som Pantoprazol (f.eks. Pantozol).
10. Antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori antistoffet administreres ved i.v.-infusjon.
11. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 10, hvori i.v.-infusjonen er over en tidsperiode på

mellom 1 og 4 timer.

12. Antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori antistoffet medierer celledreping ved en eller flere av komplementavhengig cytotoxissitetsmediert (CDC-mediert) lysering, antistoffavhengig cellulær
- 5 cytotoxissitetsmediert (ADCC-mediert) lysering, induksjon av apoptose og inhibering av spredning.
13. Antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori kreftformen er gastroøsofageal kreft.
14. Antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori
- 10 kreftformen er metastatisk, ildfast eller tilbakevendende fremskreden gastroøsofageal kreft.
15. Antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori pasienten hadde tidligere behandling med minst ett legemiddel valgt fra gruppen som består av pyrimidinanaloger, platinaforbindelser, epirubicin, docetaxsel og avgiftningsmidler for antineoplastisk behandling.
- 15 16. Antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvori pasienten har en ECOG-ytelsesstatus på mellom 0 og 1 og/eller en Karnofsky-indeks på mellom 70 og 100 %.
17. Antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvori CLDN18.2 har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 1.
- 20 18. Fremgangsmåte for å bestemme responsen til en menneskepasient som har kreft for behandling av en kreftsykdom med et antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, fremgangsmåten omfattende trinnet å bestemme i en prøve blodnivået til én eller flere markører hos pasienten, hvori den ene eller flere markørene velges fra gruppen som består av CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, IL-2, IL-15, IFN γ og TNF α , og en reduksjon i
- 25 nivået av minst én av markørene etter administrering av antistoffet indikerer at pasienten er responsiv for behandling av en kreftsykdom, eller hvori markøren er IL-6 og en økning i nivået av markøren etter administrering av antistoffet indikerer at pasienten er responsiv for behandling av kreftsykdommen.
19. Fremgangsmåte ifølge krav 18, hvori nivået bestemmes i blod, plasma eller serum.