



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3347054 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/68 (2017.01)
A61K 38/07 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.10.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.05.05
(86)	European Application Nr.	16765958.0
(86)	European Filing Date	2016.09.09
(87)	The European Application's Publication Date	2018.07.18
(30)	Priority	2015.09.11, US, 201562217320 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	Genmab A/S, Kalvebod Brygge 43, 1560 Copenhagen V, Danmark
(72)	Inventor	LISBY, Steen, Uranusvej 16D, 3100 Hornbaek, Danmark WHITING, Nancy Cherry, 8920 Sand Point Way NE, Seattle, Washington 98115, USA
(74)	Agent or Attorney	ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Title	DOSING REGIMENS FOR ANTI-TF-ANTIBODY DRUG-CONJUGATES
(56)	References Cited:	WO-A2-2011/157741

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. Anti-TF-antistoff-medikamentkonjugat (anti-TF-ADC) som omfatter et anti-TF-antistoff som er valgt fra gruppen som består av:

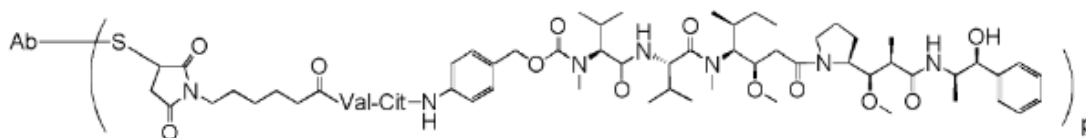
- 5 (i) et anti-TF-antistoff som har en VH-region som omfatter en CDR1-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.2, en CDR2-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.3, og en CDR3-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.4, og en VL-region som omfatter en CDR1-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.18, en CDR2-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.19 og en CDR3-region som har
10 aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.20,
- (ii) et anti-TF-antistoff som har en VH-region som omfatter en CDR1-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.6, en CDR2-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.7 og en CDR3-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.8, og en VL-region som omfatter en CDR1-
15 region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.22, en CDR2-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.23 og en CDR3-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.24, eller
- (iii) et anti-TF-antistoff som har en VH-region som omfatter en CDR1-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.10, en CDR2-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.11 og en CDR3-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.12, og en VL-region som omfatter en CDR1-
20 region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.26, en CDR2-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.27 og en CDR3-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.28, eller
- 25 (iv) et anti-TF-antistoff som har en VH-region som omfatter en CDR1-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.14, en CDR2-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.15 og en CDR3-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.16, og en VL-region som omfatter en CDR1-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.30, en CDR2-region som har
30 aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.31 og en CDR3-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.32, eller

(v) en variant av ethvert av nevnte antistoffer som er definert i (i) til (iv), der nevnte variant har som mest 1, 2 eller 3 konservative aminosyresubstitusjoner i de seks CDR-sekvensene,

der antistoffet har blitt konjugert til et auristatin via en linker,

- 5 der nevnte anti-TF-ADC for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av fast kreft der anti-TF-ADC blir administrert til et individ med behov derav i sykluser omfattende administrering én gang i uken i tre påfølgende uker etterfulgt av én ukes hvileperiode uten noen administrering av anti-TF-ADC slik at hver syklustid er 28 dager inkludert hvileperioden der dosen av anti-TF-ADC er mellom 0,8 mg/kg og
- 10 2,4 mg/kg av individets kroppsvekt.

2. Anti-TF-ADC med formelen:



- 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der mAb er et anti-TF-antistoff, S er et svovelatom i antistoffet,
- p er et tall fra 3-5,
- for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en fast kreftform der anti-TF-ADC blir administrert til et individ med behov derav i sykluser som omfatter
- 20 administrering én gang i uken i tre påfølgende uker etterfulgt av én ukes hvileperiodeuten uten noen administrering av anti-TF-ADC slik at hversyklustid er 28 dager inkludert hvileperioden der dosen av anti-TF-ADC er på mellom 0,8 mg/kg og 2,4 mg/kg av individets kroppsvekt.

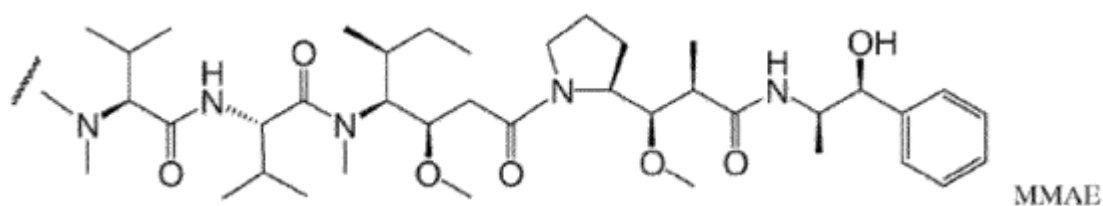
3. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge krav 2,

der anti-TF-antistoffet er valgt fra gruppen som består av:

- (i) et anti-TF-antistoff som har en VH-region som omfatter en CDR1-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.2, en CDR2-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.3, og en CDR3-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.4, og en VL-region som omfatter en CDR1-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.18, en CDR2-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.19 og en CDR3-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.20,
- (ii) et anti-TF-antistoff som har en VH-region som omfatter en CDR1-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.6, en CDR2-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.7 og en CDR3-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.8, og en VL-region som omfatter en CDR1-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.22, en CDR2-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.23 og en CDR3-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.24, eller
- (iii) et anti-TF-antistoff som har en VH-region som omfatter en CDR1-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.10, en CDR2-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.11 og en CDR3-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.12, og en VL-region som omfatter en CDR1-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.26, en CDR2-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.27 og en CDR3-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.28, eller
- (iv) et anti-TF-antistoff som har en VH-region som omfatter en CDR1-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.14, en CDR2-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.15 og en CDR3-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.16, og en VL-region som omfatter en CDR1-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.30, en CDR2-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.31 og en CDR3-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.32, eller

(v) en variant av ethvert av nevnte antistoffer som er definert i (i) til (iv), der nevnte variant har som mest 1, 2 eller 3 konservative aminosyresubstitusjoner i de seks CDR-sekvensene.

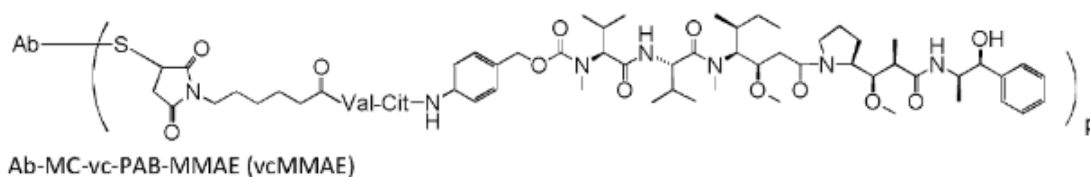
- 5 4. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der anti-TF-antistoffet omfatter
- (i) en VH-region som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID nr.1 og en VL-region som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID nr.17, eller
- 10 (ii) en VH-region som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID nr.5 og en VL-region som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID nr.21, eller
- (iii) en VH-region som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID nr.9 og en VL-region som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID nr.25, eller
- (iv) en VH-region som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID nr.13 og en VL-region som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID nr.29.
- 15
5. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der anti-TF-antistoffet er antistoffet som har (i) en VH-region som omfatter en CDR1-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.2, en CDR2-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.3 og en CDR3-region som har
- 20 aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.4, og en VL-region som omfatter en CDR1-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.18, en CDR2-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.19 og en CDR3-region som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.20.
- 25 6. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1, 4 og 5, der auristatinet er monometyl-auristatin E (MMAE):



der den bølgede linjen indikerer festesetet for linkeren.

7. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
 5 der linkeren er festet til sulfhydrylrester på anti-TF-antistoffet som er oppnådd ved (delvis) reduksjon av anti-TF-antistoffet.

8. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
 der linker-auristatinet er vcMMAE:



10

der p betegner et tall fra 3-5, fortrinnsvis 4, S representerer en sulfhydrylrest på anti-TF-antistoffet, og Ab betegner anti-TF-antistoffet.

- 15 9. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge krav 2 eller 8,
 der det gjennomsnittlige p-tallet er 4.

10. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
 der anti-TF-ADC blir administrert på dagene 1, 8 og 15 i syklusen på 28 dager.

20

11. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der dosen av anti-TF-ADC på mellom 0,8 mg/kg og 2,4 mg/kg av individets
kroppsvekt er ved en dose på 0,9 mg/kg eller ved en dose på 1,0 mg/kg eller ved en
dose på 1,1 mg/kg eller ved en dose på 1,2 mg/kg eller ved en dose på 1,3 mg/kg
5 eller ved en dose på 1,4 mg/kg eller ved en dose på 1,5 mg/kg eller ved en dose på
1,6 mg/kg eller ved en dose på 1,7 mg/kg eller ved en dose på 1,8 mg/kg eller ved
en dose på 1,9 mg/kg eller ved en dose på 2,0 mg/kg eller ved en dose på 2,1 mg/kg
eller ved en dose p 2,2 mg/kg eller ved en dose på 2,3 mg/kg.
- 10 12. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der antallet sykluser på 28 dager er mellom 2 og 20, fortrinnsvis er antallet sykluser
mellom 2 og 15, slik som mellom 2 og 12, slik som 2 sykluser, 3 sykluser, 4
sykluser, 5 sykluser, 6 sykluser, 7 sykluser, 8 sykluser, 9 sykluser, 10 sykluser, 11
sykluser eller 12 sykluser.
- 15 13. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der anti-TF-ADC blir administrert i minst fire behandlingssykluser på 28 dager i
hvilke sykluser anti-TF-ADC i hver behandlingssyklus blir administrert én gang i
uken ved en dose på 0,9 mg/kg kroppsvekt i tre påfølgende uker etterfulgt av en
20 hvileuke uten noen administrering av antistoff-medikamentkonjugatet.
14. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der anti-TF-ADC blir administrert ved en dose på 0,9 mg/kg kroppsvekt i minst fem
behandlingssykluser på 28 dager, slik som 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12
25 behandlingssykluser, i hvilke sykluser anti-TF-ADC blir administrert én gang i uken
i tre påfølgende uker etterfulgt av en hvileuke.
15. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der anti-TF-ADC blir administrert ved en dose på 0,9 mg/kg kroppsvekt og der den
30 faste kreftformen er:

- a. hode- og nakkekraft,
- b. ikke-småcellet lungekreft,
- c. livmorhalskreft, eller
- d. ovariekraft.

5

16. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 12, der anti-TF-ADC blir administrert ved en dose på 1,2 mg/kg kroppsvekt og der den faste kreftformen er ovariekraft.

10

17. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 12 og krav 16, der anti-TF-ADC blir administrert ved en dose på 1,2 mg/kg kroppsvekt i minst fire behandlingssykluser på 28 dager, slik som 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 behandlingssykluser, i hvilke sykluser anti-TF-ADC blir administrert én gang i uken i tre påfølgende uker etterfulgt av en hvileuke.

15

18. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 12, der anti-TF-ADC blir administrert ved en dose på 1,5 mg/kg kroppsvekt i minst fire behandlingssykluser på 28 dager, slik som 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 behandlingssykluser, i hvilke sykluser anti-TF-ADC blir administrert én gang i uken i tre påfølgende uker etterfulgt av en hvileuke.

20

19. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav, der behandlingen blir etterfulgt av vedlikeholdsterapi.

25

20. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge krav 19, der den administrerte dosen av anti-TF-ADC til vedlikeholdsterapien er fra omtrent 1 mg/kg kroppsvekt til omtrent 2,4 g/kg kroppsvekt, slik som en dose på 1,1 mg/kg eller ved en dose på 1,2 mg/kg eller ved en dose på 1,3 mg/kg eller ved en dose på

1,4 mg/kg eller ved en dose på 1,5 mg/kg eller ved en dose på 1,6 mg/kg eller ved en dose på 1,7 mg/kg eller ved en dose på 1,8 mg/kg eller ved en dose på 1,9 mg/kg eller ved en dose på 2,0 mg/kg eller ved en dose på 2,1 mg/kg eller ved en dose på 2,2 mg/kg eller ved en dose på 2,3 mg/kg.

5

21. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge krav 19 eller 20, der vedlikeholdsterapien blir administrert i et doseringstidsskjema på én dose per tre uker, slik som på dag 1 i en syklus på 21 dager.

10

22. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge krav 21, der vedlikeholdsterapien blir administrert i sykluser på 21 dager og antallet sykluser er på mellom 2 og 20, slik som mellom 2 og 15 sykluser, slik som 2 sykluser, 3 sykluser, 4 sykluser, 5 sykluser, 6 sykluser, 7 sykluser, 8 sykluser, 9 sykluser, 10 sykluser, 11 sykluser eller 12 sykluser, 13 sykluser eller 14 sykluser eller 15 sykluser.

15

23. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav, der den faste kreftformen er valgt fra gruppen som omfatter kreftformer i bukspyttkjertelen, hode og nakke, ovarie, livmorhals, endometrium, blære, prostata, øsofagus eller lunge.

20

24. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge krav 23, der prostatakreften er kastreringsresistent prostatakraft.

25

25. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge krav 23, der lungekreften er ikke-småcellet lungekreft.

26. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,

der den faste kreftformen uttrykker TF.

27. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav, der individet har en tilbakefallt eller refraktorisk TF-uttrykkende fast kreftform.

5

28. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav, der anti-TF-ADC blir administrert som en monoterapi.

29. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav, 10 der anti-TF-ADC blir administrert som del av en kombinasjonsterapi.

30. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav, der anti-TF-ADC er omfattet i en farmasøytisk sammensetting.

15 31. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge krav 30, der nevnte farmasøytiske sammensetning videre omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer.

32. Anti-TF-ADC for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav, 20 der anti-TF-ADC blir administrert som injeksjon eller infusjon, fortrinnsvis som intravenøs infusjon.