



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3442578 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.04.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.02.09
(86)	European Application Nr.	17783254.0
(86)	European Filing Date	2017.04.14
(87)	The European Application's Publication Date	2019.02.20
(30)	Priority	2016.04.15, US, 201662323330 P 2016.11.29, US, 201662427679 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
(73)	Proprietor	The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University, Office of the General Counsel Building 170, Third Floor, Main Quad P.O. Box 20386, Stanford, CA 94305-2038, USA
(72)	Inventor	WEISSMAN, Irving L., 747 Santa Ynez Street, StanfordCalifornia 94305, USA CHAO, Mark P., 2001 Showers Drive, Mountain ViewCalifornia 94040, USA MAJETI, Ravindra, 861 Newell Place, Palo AltoCalifornia 94303, USA LIU, Jie, 3119 Stockton Place, Palo AltoCalifornia 94303, USA VOLKMER, Jens-Peter, 752 Live Oak Ave. Apt. 4, Menlo ParkCalifornia 94025, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS FOR DETERMINING AND ACHIEVING THERAPEUTICALLY EFFECTIVE DOSES OF ANTI-CD47 AGENTS IN TREATMENT OF CANCER
------	-------	---

(56) References

Cited:

WO-A1-2014/149477

WO-A2-2015/105995

WO-A1-2015/050983

WO-A1-2014/160753

WO-A1-2014/179132

WO-A1-2016/028810

Jie Liu ET AL: "Pre-Clinical Development of a Humanized Anti-CD47 Antibody with Anti-Cancer Therapeutic Potential", PLOS ONE, vol. 10, no. 9, 21 September 2015 (2015-09-21), pages 1-23, XP055223677, DOI: 10.1371/journal.pone.0137345

MORRISON CHRIS: "Industry shows increased appetite for macrophage biology", NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 19, no. 5, 17 April 2020 (2020-04-17), pages 295-297, XP037111810, ISSN: 1474-1776, DOI: 10.1038/D41573-020-00075-3 [retrieved on 2020-04-17]

ROBERT UGER ET AL: "Blockade of the CD47-SIRP[alpha] axis: a promising approach for cancer immunotherapy", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, vol. 20, no. 1, 5 November 2019 (2019-11-05), pages 5-8, XP055731509, ASHLEY, LONDON; GB ISSN: 1471-2598, DOI: 10.1080/14712598.2020.1685976

STERNEBRING ET AL.: 'A Weighted Method for Estimation of Receptor Occupancy for Pharmacodynamic Measurements in Drug Development' CYTOMETRY PART B (CLINICAL CYTOMETRY 2016 vol. 90 B, 31 August 2015, pages 220 - 229, XP055433418

KAUR SUKHBIR ET AL: "Preclinical and clinical development of therapeutic antibodies targeting functions of CD47 in the tumor microenvironment", ANTIBODY THERAPEUTICS, vol. 3, no. 3, 25 July 2020 (2020-07-25), pages 179-192, XP055805185, DOI: 10.1093/abt/tbaa017

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-CD47-middel for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av kreft i et menneskelig individ, hvilken fremgangsmåte omfatter å:

(a) administrere en primende dose av anti-CD47-midlet til individet, hvor den primende dose er fra 0,5 til 5 mg/kg, hvor den primende dose administreres til det menneskelige individet i et infusat med en konsentrasjon fra 0,05 mg/ml til 0,5 mg/ml anti-CD47-middel, hvor infusattet leveres over et tidsrom på minst 3 timer, og hvor den primende dose fører til hemagglutinasjon umiddelbart etter infusjon, og

10 (b) administrere en terapeutisk virksom dose av anti-CD47-midlet til individet, hvor den terapeutisk virksomme dose er 10-40 mg/kg,

hvor trinn (b) er 3-10 dager etter starten av trinn (a), hvor den primende dose primer individet for administrasjon av den terapeutisk virksomme dose av anti-CD47-antistoffet slik at den terapeutisk virksomme dosen ikke fører til noe alvorlig tap av røde blodceller,

hvor anti-CD47-midlet er et anti-CD47-IgG4-antistoff som blokkerer vekselvirkningen mellom CD47 og SIRP α , og hvor:

(i) VL-domene av antistoffet har sekvensen:

DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSIVYSNGNTYLGWYLQKPGQSPKLLI
YKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYHCFQGSHVPYTFG
GGTKVEIK,

20 og VH-domene av antistoffet har sekvensen:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTNYYNMHWVRQAPGQGLEWIG
TIYPGNDDTSYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGG
YRAMDYWGQGTLVTVSS;

eller

(ii) VL-domene av antistoffet har sekvensen:

DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSIVYSNGNTYLGWYLQKPGQSPQLLI
YKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFG
QGTKLEIK,

og VH-domene av antistoffet har sekvensen:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYSNMHWVRQAPGQRLEWM
GTIYPGNDSDSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG
GYRAMDYWGQGTLVTVSS;

eller

- 5 (iii) VL-domene av antistoffet har sekvensen:

DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSIVYSNGNTYLGWYLQKPGQSPQLLI
YKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYHCFQGSHVPYTFG
QGTKLEIK,

og VH-domene av antistoffet har sekvensen:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYSNMHWVRQAPGQRLEWIG
TIYPGNDSDSYNQKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGG
YRAMDYWGQGTLVTVSS.

- 10 2. Anti-CD47-middel for anvendelse ifølge krav 1, ytterligere omfattende etter trinn (a) og før trinn trinn (b): et trinn hvor det bestemmes om administrasjonen av den primende dose var virksom.

3. Anti-CD47-middel for anvendelse ifølge krav 2, hvor bestemmelsestrinnet omfatter å gjennomføre en retikulocyt-telling, hvor administrasjonen av det primende midlet bestemmes å ha vært virksom hvis

- 15 (a) retikulocyt-tellingen er fra 100×10^9 retikulocytter per L til 1000×10^9 retikulocytter per L,

(b) prosentandelen retikulocytter i blodet er over 1,5%, eller

(c) retikulocytindeksen er over 2%.

4. Anti-CD47-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor kreftarten er lymfom.
5. Anti-CD47-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor den primende dose bestemmes å mette minst 50% av CD47-setene i røde blodceller.
6. Anti-CD47-middel for anvendelse ifølge krav 5, hvor dosen bestemmes ved en receptorbelegganalyse, hvor det etter administrasjon av en dose umerket anti-CD47-middel til individet, innhentes en blodprøve og kombineres med en mettede dose påvisbart merket anti-CD47 antistoff; og bindingsnivået bestemmes.
- 10 7. Anti-CD47-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor den terapeutisk virksomme dose fra (b) er tilstrekkelig til å oppnå et sirkulerende nivå over 100 mg/ml anti-CD47-middel over et vedvarende tidsrom.
8. Anti-CD47-middel for anvendelse ifølge krav 7, hvor det vedvarende tidsrommet er fra 1 uke til 2 uker.
- 15 9. Anti-CD47-middel for anvendelse ifølge krav 7 eller 8, hvor den terapeutisk virksomme dose er fra 10 mg/kg til 25 mg/kg.
10. Anti-CD47-middel for anvendelse ifølge krav 7 eller 8, hvor den terapeutisk virksomme dose er fra 17,5 mg/kg til 20 mg/kg.
11. Anti-CD47-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7-20 10, hvor den terapeutisk virksomme dose administreres fra hver 7. dag til hver 14. dag.