



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3612234 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 47/68 (2017.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61K 31/706 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.05.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.03.13
(86)	European Application Nr.	18719162.2
(86)	European Filing Date	2018.04.20
(87)	The European Application's Publication Date	2020.02.26
(30)	Priority	2017.04.20, GB, 201706223 2017.04.20, GB, 201706224 2017.04.20, GB, 201706225 2017.04.20, GB, 201706226 2017.04.20, GB, 201706227 2017.04.20, GB, 201706228 2017.04.20, GB, 201706229 2017.04.20, GB, 201706230 2017.04.20, GB, 201706231
(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	ADC Therapeutics SA, Biopôle Route de la Corniche 3B, 1066 Epalinges, Sveits Medimmune Limited, Milstein Building Granta Park, Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH, Storbritannia
(72)	Inventor	VAN BERKEL, Patricius Hendrikus Cornelis, c/o ADC Therapeutics SA Biopôle route de la Corniche 3b, 1066 Epalinges, Sveits WUERTHNER, Jens, c/o ADC Therapeutics SA Biopôle route de la Corniche 3b, 1066 Epalinges, Sveits HARTLEY, John, UCL Cancer Institute Paul O'Gorman Building 72 Huntley Street, London Greater London WC1E 6BT, Storbritannia ZAMMARCHI, Francesca, c/o ADC Therapeutics SA Biopôle route de la Corniche 3b, 1066 Epalinges, Sveits
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	COMBINATION THERAPY WITH AN ANTI-AXL ANTIBODY-DRUG CONJUGATE
(56)	References Cited:	WO-A1-2016/053107 WO-A1-2016/166302 WO-A1-2018/146189

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/>

5 Patentkrav

1. Første sammensetning omfattende ADCxAXL for bruk i en fremgangsmåte ved behandling av kreft hos et individ, hvor behandlingen omfatter administrering av den første sammensetningen i kombinasjon med en andre sammensetning omfattende et sekundært middel,

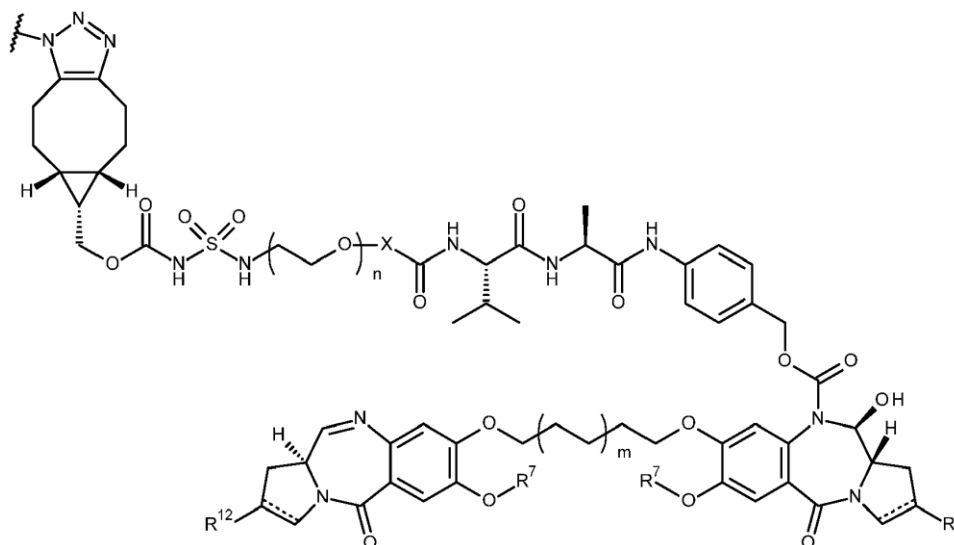
hvor det sekundære middelet er en PD1-antagonist, en PD-L1-antagonist, en GITR-
(Glukokortikoid-indusert TNFR-beslektet protein)-agonist, en OX40-agonist, en PARP-
hemmer (PARPi), en AXL-kinasehemmer (AXLi) eller en BRAF-hemmer (BRAFi); og
hvor ADCxAXL er et konjugat med formel (I):



hvor:

Ab er et antistoff som binder til AXL;

DL er



hvor:

X er valgt fra gruppen omfattende: en enkeltbinding, $-\text{CH}_2-$ og $-\text{C}_2\text{H}_4-$;

n er fra 1 til 8;

m er 0 eller 1;

R^7 er enten metyl eller fenyl;

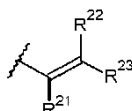
når det foreligger en dobbeltbinding mellom C2 og C3, R^2 er valgt fra gruppen bestående av:

5 (ia) en C₅₋₁₀-arylgruppe, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen omfattende: halo, nitro, cyano, eter, karboksy, ester, C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-heterosyklisk og bis-oksy-C₁₋₃-alkylen;

(ib) mettet alifatisk C₁₋₅-alkyl;

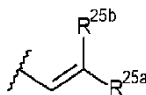
(ic) mettet C₃₋₆-sykloalkyl;

10 (id)



, hvor hver av R²¹, R²² og R²³ uavhengig er valgt fra H, mettet C₁₋₃-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, C₂₋₃-alkynyl og syklopropyl, hvor det totale antall karbonatomer i R¹²-gruppen ikke er mer enn 5;

15 (ie)



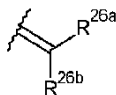
, hvor én av R^{25a} og R^{25b} er H og den andre er valgt fra: fenyl, hvor fenylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra halo, metyl, metoksy; pyridyl; og tiofenyl; og (if)



20 , hvor R²⁴ er valgt fra: H; mettet C₁₋₃-alkyl; C₂₋₃-alkenyl; C₂₋₃-alkynyl; syklopropyl; fenyl, hvor fenylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra halo, metyl, metoksy; pyridyl; og tiofenyl;

når det foreligger en enkeltbinding mellom C2 og C3, R² er

25



, hvor R^{26a} og R^{26b} uavhengig er valgt fra H, F, mettet C₁₋₄-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, hvor alkyl- og alkenylgruppene eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra C₁₋₄-alkylamido og C₁₋₄-alkylester; eller, når én av R^{26a} og R^{26b} er H, den andre er valgt fra nitril og et C₁₋₄-alkylester;

30

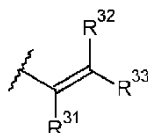
når det foreligger en dobbeltbinding mellom C2' og C3', R¹² er valgt fra gruppen bestående av:

5 (ia) en C₅₋₁₀-arylgruppe, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen omfattende: halo, nitro, cyano, eter, karboksy, ester, C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-heterosyklid og bis-oksy-C₁₋₃-alkylen;

(ib) mettet alifatisk C₁₋₅-alkyl;

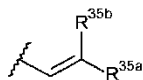
(ic) mettet C₃₋₆ sykloalkyl;

10 (id)



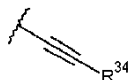
, hvor hver av R³¹, R³² og R³³ uavhengig er valgt fra H, mettet C₁₋₃-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, C₂₋₃-alkynyl og syklopropyl, hvor det totale antall karbonatomer i R¹²-gruppen ikke er mer enn 5;

15 (ie)



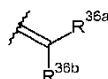
, hvor én av R^{35a} og R^{35b} er H og den andre er valgt fra: fenyl, hvor fenylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra halo, metyl, metoksy; pyridyl; og tiofenyl; og

20 (if)



, hvor R³⁴ er valgt fra: H; mettet C₁₋₃-alkyl; C₂₋₃-alkenyl; C₂₋₃-alkynyl; syklopropyl; fenyl, hvor fenylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra halo, metyl, metoksy; pyridyl; og tiofenyl;

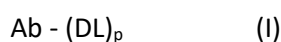
25 når det foreligger en enkeltbinding mellom C2' og C3', R¹² er



, hvor R^{36a} og R^{36b} uavhengig er valgt fra H, F, mettet C₁₋₄-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, hvor alkyl- og alkenylgruppene eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra C₁₋₄-alkylamido og C₁₋₄-alkylester; eller, når én av R^{36a} og R^{36b} er H, den andre er valgt fra nitril og et C₁₋₄-alkylester; og p er fra 1 til 8.

30

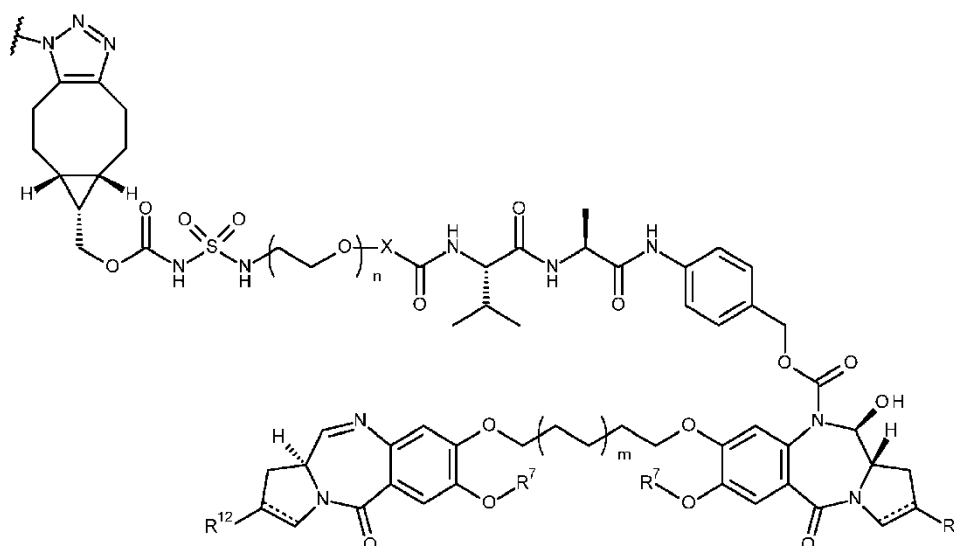
2. Første sammensetning omfattende et sekundært middel for bruk i en fremgangsmåte ved behandling av en forstyrrelse hos et individ, hvor behandlingen omfatter administrering av den første sammensetningen i kombinasjon med en andre sammensetning omfattende ADCxAXL, hvor det sekundære middelet er en PD1-antagonist, en PD-L1-antagonist, en GITR- (Glukokortikoid-indusert TNFR-beslektet protein)-agonist, en OX40-agonist, en PARP-hemmer (PARPi), en AXL-kinasehemmer (AXLi) eller en BRAF-hemmer (BRAFi); og hvor ADCxAXL er et konjugat med formel (I):



hvor:

Ab er et antistoff som binder til AXL;

DL er



hvor:

X er valgt fra gruppen omfattende: en enkeltbinding, $-\text{CH}_2-$ og $-\text{C}_2\text{H}_4-$;

n er fra 1 til 8;

m er 0 eller 1;

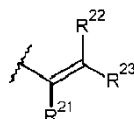
R^7 er enten metyl eller fenyl;

når det foreligger en dobbeltbinding mellom C2 og C3, R^2 er valgt fra gruppen bestående av:

- (ia) en C_{5-10} -arylgruppe, eventuelt substituert med én eller flere substituerter valgt fra gruppen omfattende: halo, nitro, cyano, eter, karboksy, ester, C_{1-7} -alkyl, C_{3-7} -heterosyklil og bis-oksy- C_{1-3} -alkylen;
- (ib) C_{1-5} mettet alifatisk alkyl;

5 (ic) mettet C₃₋₆-sykloalkyl;

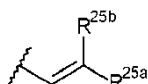
(id)



, hvor hver av R²¹, R²² og R²³ uavhengig er valgt fra H, mettet C₁₋₃-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, C₂₋₃-alkynyl og syklopropyl, hvor det totale antall karbonatomer i R¹²-gruppen ikke er mer enn 5;

10

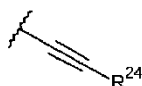
(ie)



, hvor én av R^{25a} og R^{25b} er H og den andre er valgt fra: fenyl, hvor fenylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra halo, metyl, metoksy; pyridyl; og tiofenyl; og

15

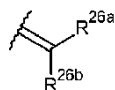
(if)



, hvor R²⁴ er valgt fra: H; mettet C₁₋₃-alkyl; C₂₋₃-alkenyl; C₂₋₃-alkynyl; syklopropyl; fenyl, hvor fenylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra halo, metyl, metoksy; pyridyl; og tiofenyl;

20

når det foreligger en enkeltbinding mellom C2 og C3, R² er



hvor R^{26a} og R^{26b} uavhengig er valgt fra H, F, mettet C₁₋₄-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, hvor alkyl- og alkenylgruppene eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra C₁₋₄-alkylamido og C₁₋₄-alkylester; eller, når én av R^{26a} og R^{26b} er H, den andre er valgt fra nitril og et C₁₋₄-alkylester; når det foreligger en dobbeltbinding mellom C2' og C3', R¹² er valgt fra gruppen bestående av:

25

(ia) en C₅₋₁₀-arylgruppe, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen omfattende: halo, nitro, cyano, eter, karboksy, ester, C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-heterosyklil og bis-oksy-C₁₋₃-alkylen;

30

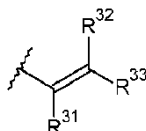
(ib) mettet alifatisk C₁₋₅-alkyl;

(ic) mettet C₃₋₆-sykloalkyl;

(id)

EP 3612234

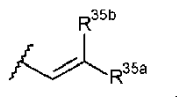
6



5

, hvor hver av R^{31} , R^{32} og R^{33} uavhengig er valgt fra H, mettet C_{1-3} -alkyl, C_{2-3} -alkenyl, C_{2-3} -alkynyl og syklopropyl, hvor det totale antall karbonatomer i R^{12} -gruppen ikke er mer enn 5;

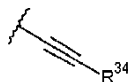
(ie)



10

hvor én av R^{35a} og R^{35b} er H og den andre er valgt fra: fenyl, hvor fenylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra halo, metyl, metoksy; pyridyl; og tiofenyl; og

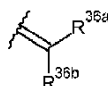
(if)



15

, hvor R^{34} er valgt fra: H; mettet C_{1-3} -alkyl; C_{2-3} -alkenyl; C_{2-3} alkynyl; syklopropyl; fenyl, hvor fenylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra halo, metyl, metoksy; pyridyl; og tiofenyl;

når det foreligger en enkeltbinding mellom $C2'$ og $C3'$, R^{12} er



20

, hvor R^{36a} og R^{36b} uavhengig er valgt fra H, F, mettet C_{1-4} -alkyl, C_{2-3} -alkenyl, hvor alkyl- og alkenylgruppene eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra C_{1-4} -alkylamido og C_{1-4} -alkylester; eller, når én av R^{36a} og R^{36b} er H, den andre er valgt fra nitril og et C_{1-4} -alkylester; og p er fra 1 til 8.

25

3. Utrustning omfattende:

et første medikament omfattende ADCxAXL;

et andre medikament omfattende et sekundært middel; og, eventuelt,

et pakningsvedlegg omfattende instruksjoner for administrering av det første medikamentet

30

til et individ i kombinasjon med det andre medikamentet for behandling av kreft,

hvor det sekundære middelet er en PD1-antagonist, en PD-L1-antagonist, en GITR-

(Glukokortikoid-indusert TNFR-beslektet protein)-agonist, en OX40-agonist, en PARP-

hemmer (PARPi), en AXL-kinasehemmer (AXLi) eller en BRAF-hemmer (BRAFi); og

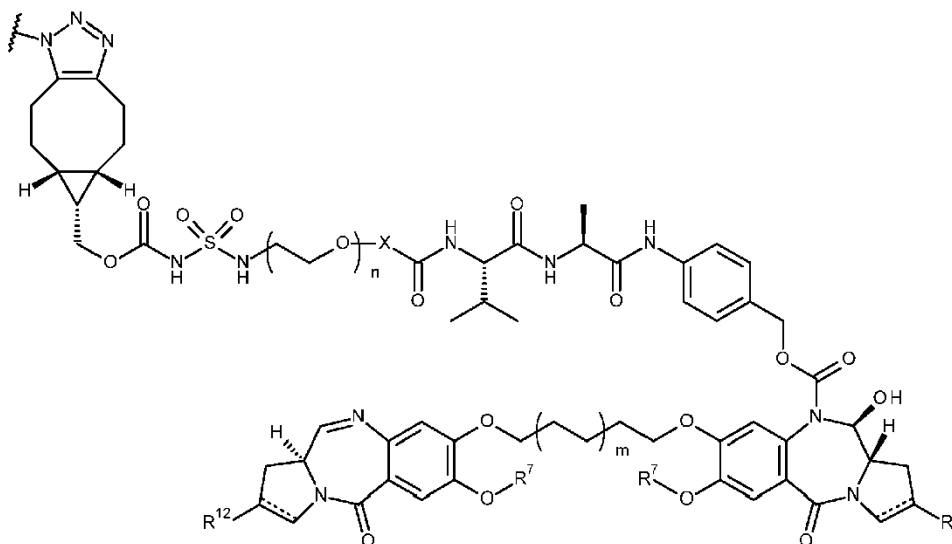
5 hvor ADCxAXL er et konjugat med formel (I):



hvor:

10 Ab er et antistoff som binder til AXL;

DL er



hvor:

X er valgt fra gruppen omfattende: en enkeltbinding, $-\text{CH}_2-$ og $-\text{C}_2\text{H}_4-$;

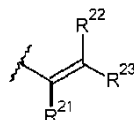
15 n er fra 1 til 8;

m er 0 eller 1;

R^7 er enten metyl eller fenyl;

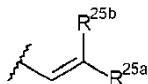
når det foreligger en dobbeltbinding mellom C2 og C3, R^2 er valgt fra gruppen bestående av:

- 20 (ia) en C_{5-10} -arylgruppe, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen omfattende: halo, nitro, cyano, eter, karboksy, ester, C_{1-7} -alkyl, C_{3-7} -heterosyklyl og bis-oksy- C_{1-3} -alkylen;
- (ib) mettet alifatisk C_{1-5} -alkyl;
- (ic) mettet C_{3-6} -sykloalkyl;
- (id)

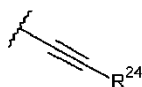


25

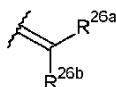
- 5 , hvor hver av R^{21} , R^{22} og R^{23} uavhengig er valgt fra H, mettet C_{1-3} -alkyl, C_{2-3} -alkenyl, C_{2-3} -alkynyl og syklopropyl, hvor det totale antall karbonatomer i R^{12} -gruppen ikke er mer enn 5;
(ie)



- 10 , hvor én av R^{25a} og R^{25b} er H og den andre er valgt fra: fenyl, hvor fenylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra halo, metyl, metoksy; pyridyl; og tiofenyl; og
(if)

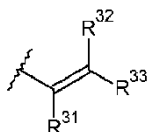


- 15 , hvor R^{24} er valgt fra: H; mettet C_{1-3} -alkyl; C_{2-3} -alkenyl; C_{2-3} -alkynyl; syklopropyl; fenyl, hvor fenylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra halo, metyl, metoksy; pyridyl; og tiofenyl;
når det foreligger en enkeltbinding mellom C2 og C3, R^2 er

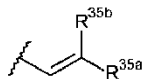


- 20 , hvor R^{26a} og R^{26b} uavhengig er valgt fra H, F, mettet C_{1-4} -alkyl, C_{2-3} -alkenyl, hvor alkyl- og alkenylgruppene eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra C_{1-4} -alkylamido og C_{1-4} -alkylester; eller, når én av R^{26a} og R^{26b} er H, den andre er valgt fra nitril og et C_{1-4} -alkylester;
når det foreligger en dobbeltbinding mellom C2' og C3', R^{12} er valgt fra gruppen
25 bestående av:

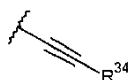
- (ia) en C_{5-10} -arylgruppe, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen omfattende: halo, nitro, cyano, eter, karboksy, ester, C_{1-7} -alkyl, C_{3-7} -heterosykl og bis-oksy- C_{1-3} -alkylen;
(ib) mettet alifatisk C_{1-5} -alkyl;
30 (ic) mettet C_{3-6} -sykloalkyl;
(id)



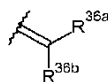
- 5 , hvor hver av R^{31} , R^{32} og R^{33} uavhengig er valgt fra H, mettet C_{1-3} -alkyl, C_{2-3} -alkenyl, C_{2-3} -alkynyl og syklopropyl, hvor det totale antall karbonatomer i R^{12} -gruppen ikke er mer enn 5;
(ie)



- 10 , hvor én av R^{35a} og R^{35b} er H og den andre er valgt fra: fenyl, hvor fenylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra halo, metyl, metoksy; pyridyl; og tiofenyl; og
(if)



- 15 , hvor R^{34} er valgt fra: H; mettet C_{1-3} -alkyl; C_{2-3} -alkenyl; C_{2-3} -alkynyl; syklopropyl; fenyl, hvor fenylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra halo, metyl, metoksy; pyridyl; og tiofenyl;
når det foreligger en enkeltbinding mellom $C2'$ og $C3'$, R^{12} er



- 20 , hvor R^{36a} og R^{36b} uavhengig er valgt fra H, F, mettet C_{1-4} -alkyl, C_{2-3} -alkenyl, hvor alkyl- og alkenylgruppene eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra C_{1-4} -alkylamido og C_{1-4} -alkylester; eller, når én av R^{36a} og R^{36b} er H, den andre er valgt fra nitril og et C_{1-4} -alkylester;
25 og p er fra 1 til 8.

4. Farmasøytisk sammensetning omfattende ADCxAXL og et sekundært middel,

- hvor det sekundære middelet er en PD1-antagonist, en PD-L1-antagonist, en GITR-
(Glukokortikoid-indusert TNFR-beslektet protein)-agonist, en OX40-agonist, en PARP-
30 hemmer (PARPi), en AXL-kinasehemmer (AXLi) eller en BRAF-hemmer (BRAFi); og
hvor ADCxAXL er et konjugat med formel (I):

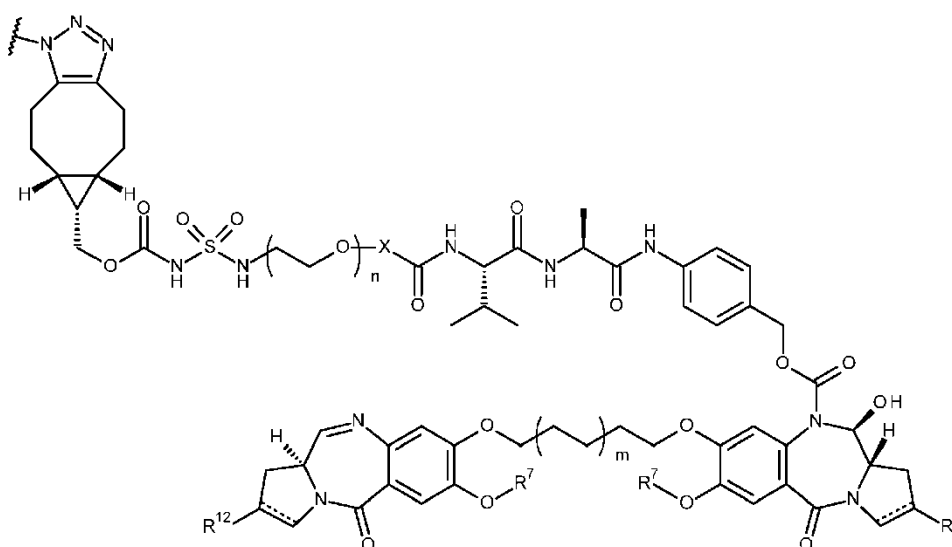


- 35 hvor:

Ab er et antistoff som binder til AXL;

5

DL er



hvor:

X er valgt fra gruppen omfattende: en enkeltbinding, $-\text{CH}_2-$ og $-\text{C}_2\text{H}_4-$;

n er fra 1 til 8;

10

m er 0 eller 1;

R^7 er enten metyl eller fenyl;

når det foreligger en dobbeltbinding mellom C2 og C3, R^2 er valgt fra gruppen bestående av:

15

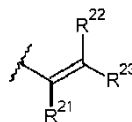
(ia) en C_{5-10} -arylgruppe, eventuelt substituert med én eller flere substituerter valgt fra gruppen omfattende: halo, nitro, cyano, eter, karboksy, ester, C_{1-7} -alkyl, C_{3-7} -heterosyklisk og bis-oksy- C_{1-3} -alkylen;

(ib) mettet alifatisk C_{1-5} -alkyl;

(ic) mettet C_{3-6} -sykloalkyl;

(id)

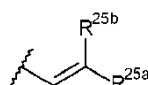
20



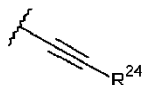
, hvor hver av R^{21} , R^{22} og R^{23} uavhengig er valgt fra H, mettet C_{1-3} -alkyl, C_{2-3} -alkenyl, C_{2-3} -alkynyl og syklopropyl, hvor det totale antall karbonatomer i R^{12} -gruppen ikke er mer enn 5;

(ie)

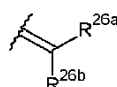
25



- 5 , hvor én av R^{25a} og R^{25b} er H og den andre er valgt fra: fenyl, hvor fenylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra halo, metyl, metoksy; pyridyl; og tiofenyl; og (if)

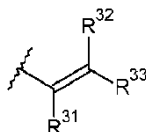


- 10 , hvor R^{24} er valgt fra: H; mettet C_{1-3} -alkyl; C_{2-3} -alkenyl; C_{2-3} -alkynyl; syklopropyl; fenyl, hvor fenylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra halo, metyl, metoksy; pyridyl; og tiofenyl; når det foreligger en enkeltbinding mellom C2 og C3, R^2 er

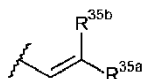


- 15 , hvor R^{26a} og R^{26b} uavhengig er valgt fra H, F, mettet C_{1-4} -alkyl, C_{2-3} -alkenyl, hvor alkyl- og alkenylgruppene eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra C_{1-4} -alkylamido og C_{1-4} -alkylester; eller, når én av R^{26a} og R^{26b} er H, den andre er valgt fra nitril og et C_{1-4} -alkylester; når det foreligger en dobbeltbinding mellom C2' og C3', R^{12} er valgt fra gruppen bestående av:

- 20 (ia) en C_{5-10} -arylgruppe, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen omfattende: halo, nitro, cyano, eter, karboksy, ester, C_{1-7} -heterosykl og bis-oksy- C_{1-3} -alkylen;
 (ib) mettet alifatisk C_{1-5} -alkyl;
 (ic) mettet C_{3-6} -sykloalkyl;
 25 (id)



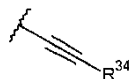
- 30 , hvor hver av R^{31} , R^{32} og R^{33} uavhengig er valgt fra H, mettet C_{1-3} -alkyl, C_{2-3} -alkenyl, C_{2-3} -alkynyl og syklopropyl, hvor det totale antall karbonatomer i R^{12} -gruppen ikke er mer enn 5;
 (ie)



- , hvor én av R^{35a} og R^{35b} er H og den andre er valgt fra: fenyl, hvor fenylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra halo, metyl, metoksy; pyridyl; og tiofenyl; og (if)

EP 3612234

12

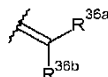


5

, hvor R³⁴ er valgt fra: H; mettet C₁₋₃-alkyl; C₂₋₃-alkenyl; C₂₋₃-alkynyl; syklopropyl; fenyl, hvor fenylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra halo, metyl, metoksy; pyridyl; og tiofenyl;

når det foreligger en enkeltbinding mellom C2' og C3', R¹² er

10



, hvor R^{36a} og R^{36b} uavhengig er valgt fra H, F, mettet C₁₋₄-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, hvor alkyl- og alkenylgruppene eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra C₁₋₄-alkylamido og C₁₋₄-alkylester; eller, når én av R^{36a} og R^{36b} er H, den andre er valgt fra nitril og et C₁₋₄-alkylester; og p er fra 1 til 8.

15

5. Sammensetning ifølge krav 4 for bruk i en fremgangsmåte ved behandling kreft hos et individ.

6. Utrustning omfattende sammensetningen ifølge krav 4 og et sett av instruksjoner for

20 administrering av medikamentet til et individ for behandling av kreft.

7. Sammensetning for bruk, utrustning eller farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert foregående krav, hvor ADCxAXL har den kjemiske strukturen:

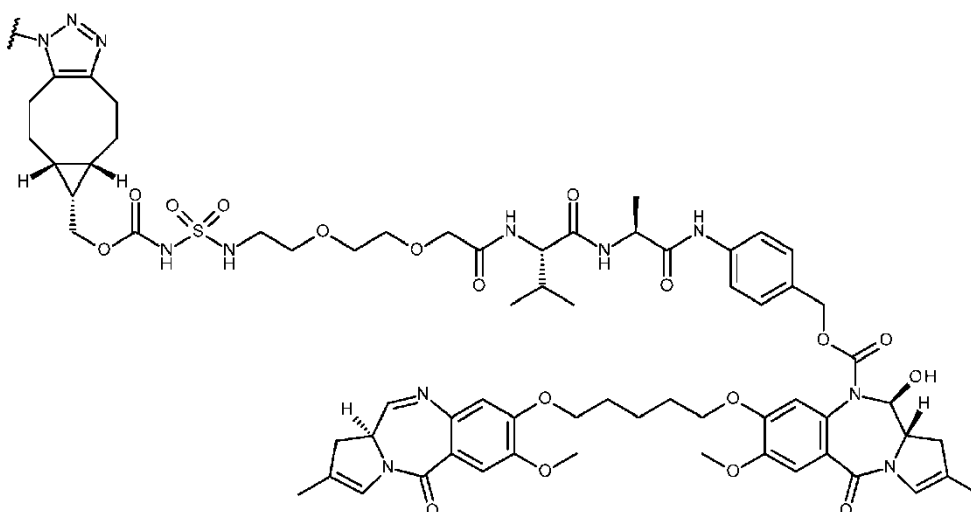
25

Ab - (DL)_p (I)

hvor:

Ab er et antistoff som binder til AXL; og

5 DL er:



8. Sammensetning for bruk, utrustning eller farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert foregående krav, hvor Ab er et antistoff omfattende:

- 10 i) en tung kjede som har sekvensen ifølge SEKV. ID NR. 3; og
 ii) en lett kjede som har sekvensen ifølge SEKV. ID NR. 4.

9. Sammensetning for bruk, utrustning eller farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert foregående krav, hvor behandlingen:

- 15 i) omfatter administrering av ADCxAXL før det sekundære middelet, samtidig med det sekundære middelet eller etter det sekundære middelet; og / eller
 ii) videre omfatter administrering av et kjemoterapeutisk middel.

10. Sammensetning for bruk, utrustning eller farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert foregående krav, hvor individet:

- 20 i) er et menneske;
 ii) har en forstyrrelse eller har blitt fastslått å ha kreft;
 iii) har, eller har blitt fastslått å ha, en kreft kjennetegnet ved tilstedeværelse av en neoplasme omfattende både AXL+ve- og AXL-ve-celler;
 iv) har, eller har blitt fastslått å ha, en kreft kjennetegnet ved tilstedeværelse av en neoplasme omfattende, eller bestående av, neoplastiske AXL-ve-celler;
 v) har, eller har blitt fastslått å ha, en kreft som uttrykker tumorassosierte AXL- eller AXL+-ikke-tumorceller, så som infiltrerende AXL+-celler, eventuelt hvor de infiltrerende AXL+-cellene er dendritiske celler, NK-celler eller makrofager; og / eller
- 25

- 5 vi) har, eller har blitt fastslått å ha, en kreft som uttrykker PD-L1.

11. Sammensetning for bruk, utrustning eller farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor behandlingen:

- 10 a) virkningsfullt behandler et bredere område av forstyrrelser,
 b) virkningsfullt behandler resistente, refraktære eller residiverende forstyrrelser,
 c) har økt responsrate og / eller
 d) har økt holdbarhet;

sammenliknet med behandling med enten ADCxAXL eller det sekundære middelet alene.

- 15 12. Sammensetning for bruk, utrustning eller farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor:

- 20 i) kreften eller neoplasmen er hele eller en del av en fast tumor; og / eller
 ii) kreften er valgt fra gruppen omfattende: brystkreft, lungekreft, gastrisk kreft, hode- og halskreft, kolorektal kreft, nyrekreft, bukspyttkjertelkreft, livmorkreft, leverkreft, blærekreft, endometriekreft, prostatakreft, ikke-Hodgkins lymfom, NHL, AML, en immunforstyrrelse,
 kardiovaskulær forstyrrelse, trombose, diabetes, immunsjekkpunktforstyrrelse og
 fibroseforstyrrelse.

- 25 13. Sammensetning for bruk, utrustning eller farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor det sekundære middelet er:

- 30 i) en PD1-antagonist valgt fra pembrolizumab, nivolumab, MEDI0680, PDR001 (spartalizumab), Camrelizumab, AUNP12, Pidilizumab-Cemiplimab (REGN-2810), AMP-224, BGB-A317 (Tisleizumab) og BGB-108;
 ii) en PD-L1-antagonist valgt fra atezolizumab (Tecentriq), BMS-936559/MDX-1105, durvalumab/MEDI4736 og MSB0010718C (Avelumab);
 iii) en G1TR-agonist valgt fra MEDI1873, TRX518, GWN323, MK-1248, MK 4166, BMS-986156 og INCAGN1876;
 iv) en OX40-agonist valgt fra MEDI0562, MEDI6383, MOXR0916, RG7888, OX40mAb24, INCAGN1949, GSK3174998 og PF-04518600;
 35 v) en PARP-hemmer (PARPi) valgt fra Olaparib, CEP-9722, BMN-673/talazoparib, Rucaparib, Iniparib/SAR24-550/BSI-201, Veliparib (ABT-888), Niraparib/MK-4827, BGB-290, 3-aminobenzamid og E7016;

- 5 vi) en AXLi valgt fra BGB324 (bemcentinib), TP0903, Gilteritinib (ASP2215), Cabozantinib (XL184), SGI7079, Merestinib, amuvatinib (MP-470), bosutinib (SKI-606), MGCD265 og foretinib (GSK1363089/XL880); eller
- vii) en BRAFi valgt fra vemurafenib, PLX4720, dabrafenib, Sorafenib, Encorafenib og GDC0879.

10

14. Sammensetning for bruk, utrustning eller farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor det sekundære middelet er olaparib.

15. Sammensetning for bruk, utrustning eller farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor det sekundære middelet er olaparib og ADCxAXL har den kjemiske strukturen:

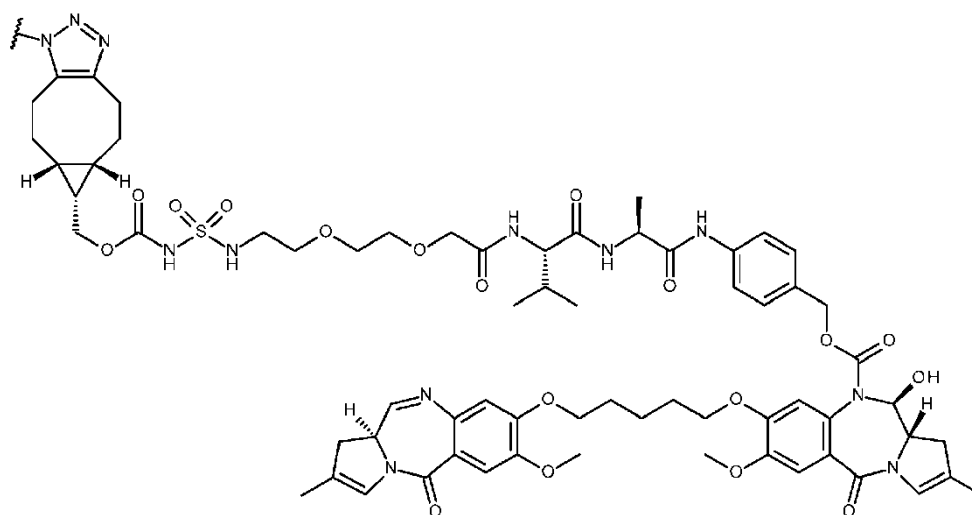
Ab - (DL)_p (I)

20 hvor:

Ab er et antistoff som binder til AXL og som omfatter:

- (a) en tung kjede som har sekvensen ifølge SEKV. ID NR. 3; og
- (b) en lett kjede som har sekvensen ifølge SEKV. ID NR. 4; og

DL er:



25