



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3697817 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.12.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.10.05
(86)	European Application Nr.	18800381.8
(86)	European Filing Date	2018.10.18
(87)	The European Application's Publication Date	2020.08.26
(30)	Priority	2017.10.18, US, 201762573835 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	Forty Seven, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(72)	Inventor	TAKIMOTO, Chris Hidemi, Mizufune, 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA CHAO, Mark, Ping, 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA VOLKMER, Jens-Peter, 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-CD47 AGENT-BASED OVARIAN CANCER THERAPY**

(56) References
Cited:

WO-A2-2017/100462
WO-A1-2017/127707
WO-A1-2017/121771
Anonymous: "Trial of Hu5F9-G4 in Combination With Cetuximab in Patients With Solid Tumors and Advanced Colorectal Cancer", ClinicalTrials.gov, 3 November 2016 (2016-11-03), pages 1-8, XP055532527, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC_T02953782 [retrieved on 2018-12-11]
ORONSKY BRYAN ET AL: "A brief review of the management of platinum-resistant-platinum-refractory ovarian cancer.", MEDICAL ONCOLOGY (NORTHWOOD, LONDON, ENGLAND) JUN 2017, vol. 34, no. 6, June 2017 (2017-06), page 103, ISSN: 1559-131X
Anonymous: "A Trial of Hu5F9-G4 With Avelumab in Ovarian Cancer", ClinicalTrials.gov, 15 June 2018 (2018-06-15), pages 1-6, XP55532523, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC_T03558139 [retrieved on 2018-12-11]

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. Anti-CD47-antistoff for anvendelse i en fremgangsmåte for å redusere størrelsen av epitelial eggstokkreft i et platinaresistent menneskelig individ, hvor fremgangsmåten omfatter å:
 - 5 a. administrere en grunndose av anti-CD47-antistoffet til individet, hvor grunndosen er fra ca. 0,5 til ca. 5 mg/kg antistoff; og
 - b. administrere en terapeutisk virksom dose av anti-CD47-antistoffet til individet, hvor trinn (b) utføres etter minst ca. 3 til 14 dager etter starten av trinn (a), som valgfritt kan være 7 dager etter (a).
- 10 2. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter å (a) administrere grunndosen av anti-CD47-antistoff til individet i en dose på 1 mg/kg antistoff på dag 1; og (b) administrere den terapeutisk virksomme dose av anti-CD47-antistoffet til individet i en dose på 20 mg/kg antistoff, 30 mg/kg antistoff, 45 mg/kg antistoff, 60 mg/kg antistoff, eller 67,5 mg/kg antistoff
 - 15 på dag 8.
3. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, ytterligere omfattende å administrere minst ett ytterligere middel til det menneskelige individ, valgfritt hvor:
 - a. det ytterligere middel er et kjemoterapeutisk middel, valgfritt hvor:
 - 20 i. det kjemoterapeutiske middel er Platinum (cisplatin/karboplatin), eller
 - ii. det kjemoterapeutiske middel er taksan (paclitaxel (Taxol®) eller docetaxel (Taxotere®)), Gemcitabin, Albumin-bundet paclitaxel (nab-paclitaxel, Abraxan®), Altretamin (Hexalen®),
 - 25 Capecitabin (Xeloda®), Cyklofosfamid (Cytosan®), Etoposid (VP-16), Gemcitabin (Gemzar®), Ifosfamid (Ifex®), Irinotecan (CPT-11, Camptosar®), Liposomal doxorubicin (Doxil®), Melphalan, Pemetrexed (Alimta®), Topotecan, Vinorelbin (Navelbin®) eller Trabectedin (Yondelis®); eller

- b. det ytterligere middel er en VEGF-hemmer, valgfritt bevacizumab (Avastin®), regorafenib (Stivarga®) eller aflibercept (Eylea®); eller
- c. det ytterligere middel er en PARP-hemmer, valgfritt kan PARP-hemmeren være Rucaparib (Rubraca®), Niraparib (Zejula®), Olaparib (Lynparza®), Talazoparib (BMN-673) eller Veliparib (ABT-888); eller
- d. det ytterligere middel er en immunsjekkpunkthemmer, valgfritt hvor det ytterligere middel hemmer minst én av CTLA4, PD1 og PDL1; eller
- e. det ytterligere middel er en folathemmer som hemmer folatmetabolismen eller er målrettet mot folatreceptor; og/eller
- f. anti-CD47-antistoffet og det ytterligere middel administreres samtidig eller sekvensielt.
4. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor:
- a. anti-CD47-antistoffet omfatter en IgG4-Fc; og/eller
- b. anti-CD47-antistoffet konkurrerer om binding til CD47 med et anti-CD47-antistoff som har tung kjede- og lett kjedesequensene fra henholdsvis SEQ ID NOs: 1 og 2; og/eller
- c. anti-CD47-antistoffet har tung kjede- og lett kjede-sequensene fra henholdsvis SEQ ID NOs: 1 og 2.
5. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor antistoffet er formulert i en farmasøytisk sammensetning med en farmasøytisk akseptabel eksipiens.
6. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor:
- a. antistoffet administreres:
- i. intravenøst, eller

- ii. intra-abdominalt, eller
 - iii. intra-svulstalt; og/eller
- b. administrasjon av antistoffet reduserer nivået av CA125 i individet sammenlignet med grunnverdien, valgfritt hvor nivået av CA125 måles omtrent én gang per måned; og/eller
 - c. administrasjon av antistoffet reduserer nivået av CA125 i individet med minst 30-90, 40-80, 50-70, 30, 40, 50, 60, 70, 80 eller 90% sammenlignet med grunnverdien; og/eller
 - d. administrasjon av antistoffet reduserer størrelsen av kreftsvulsten eller metastaser derav sammenlignet med grunnverdien, valgfritt målt ved avbildning, valgfritt hvor avbildningen er CT/PET/CT eller MRI, valgfritt omfattende sykdom som i starten øker fra grunnverdien, men deretter krymper; og/eller
 - e. administrasjon av antistoffet reduserer nivået av minst én av CA125, HE4 (humant epididymisprotein 4), CA-72-4, CA-19-9, og CEA; sammenlignet med grunnverdien.
- 7. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor epitelial eggstokkreft er serøs svulst, slimete svulst, klarcellet svulst, endometriosisvulst, overgangscellesvulst, Brennersvulst, karsinosarkomsvulst, blandet epitelsvulst, borderline-epitelsvulst, udifferensiert karsinomsvulst, eggledersvulst eller primær peritoneal svulst.
- 8. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor epitelial eggstokkreft er en serøs svulst, valgfritt hvor den serøse svulst er lavgradig eller høygradig ifølge bestemmelse ved histologisk analyse.
- 9. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor svulsttypen er bestemt ved histologisk analyse.
- 10. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, ytterligere omfattende å:

- a. administrere en grunndose av anti-CD47-antistoffet, valgfritt hvor anti-CD47-antistoffet administreres til individet som en grunndose på 1 mg/kg antistoff; og/eller
- 5 b. administrere en grunndose av et erythropoietinstimulerende middel; og/eller
- c. administrere anti-CD47-antistoffet til individet som en dose i området fra ca. 20 til ca. 67,5 mg/kg antistoff, valgfritt 20 mg/kg antistoff, 30 mg/kg antistoff, 45 mg/kg antistoff, 60 mg/kg antistoff eller 67,5 mg/kg antistoff; og/eller
- 10 d. administrere anti-CD47-antistoffet til individet ukentlig, annenhver uke eller hver tredje uke.
11. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor fremgangsmåten omfatter å (a) administrere grunndosen av anti-CD47-antistoff til individet i en dose på 1 mg/kg antistoff på dag 1; og (b)
- 15 administrere den terapeutisk virksomme dose av anti-CD47-antistoffet til individet i en dose på 20 mg/kg antistoff, 30 mg/kg antistoff, 45 mg/kg antistoff, 60 mg/kg antistoff eller 67,5 mg/kg antistoff på dag 8.
12. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter, etter trinn (a) og før
- 20 trinn (b): et trinn hvor det bestemmes om administrasjonen av grunndosen var virksom, valgfritt hvor:
- i. bestemmelsestrinnet omfatter å utføre en telling av retikulocytter, hvor administrasjon av grunndosen sies å ha vært virksom hvis tellingen av retikulocytter er fra ca. 100×10^9 retikulocytter per L til ca. 1000×10^9
- 25 retikulocytter per L; eller
- ii. bestemmelsestrinnet omfatter å gjennomføre en telling av retikulocytter, hvor administrasjon av grunndosen sies å ha vært virksom hvis prosentdelen retikulocytter i blodet er høyere enn ca. 1,5%; eller

- iii. bestemmelsestrinnet omfatter å utføre en telling av retikulocytter, hvor administrasjon av det primende middel sies å ha vært virksom hvis retikulocytindeksen er over ca. 2%.

13. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de
5 forutgående krav, hvor:

a. virkningen av grunndosen bestemmes basert på den anemiske status av individet etter administrasjon av grunndosen; og/eller

b. grunndosen anses å være virksom hvis: reduksjonen i individets
10 hemoglobulinnivå ikke er mindre enn 8,0 g/dL; og/eller den absolutte reduksjon i individets hemoglobinnivå er mindre enn 3,0 til 3,75 g/dL.

14. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor:

a. grunndosen administreres til det menneskelige individ i et infusat med en konsentrasjon fra ca. 0,05 mg/ml til ca. 0,5 mg/ml anti-CD47-
15 antistoff, valgfritt hvor:

i. infusatet leveres over et tidsrom på minst ca. 1-3, 8-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10 timer, eller

ii. infusatet leveres over et tidsrom på minst ca. 3 timer, eller

iii. infusatet leveres over et tidsrom fra ca. 2,5 timer til ca. 6
20 timer;

b. grunndosen leveres med kontinuerlig pumping over et tidsrom fra ca. 6 timer til ca. 3 dager; og/eller

c. grunndosen leveres subkutan; og/eller

d. grunndosen metter minst ca. 50% til 100% av CD47-setene på røde
25 blodceller, valgfritt 100% av CD47-setene på røde blodceller, videre valgfritt hvor dosen bestemmes med en receptorbeleggsanalyse, hvor etter administrasjon av en dose umerket anti-CD47-middel til individet, det

innhentes en blodprøve og kombineres med en mettende dose påvisbart merket anti-CD47-antistoff; og bindingsnivået bestemmes; og/eller

- 5 e. hvor den terapeutisk virksomme dose fra 11b er tilstrekkelig for å oppnå et sirkulerende nivå over 100, 250, 500, eller 1000 mg/ml anti-CD47-antistoff over et vedvarende tidsrom, valgfritt hvor det vedvarende tidsrom er minst 1-28, 7-28, 7-21, 14-28 eller 21-28 dager, fortrinnsvis hvor det vedvarende tidsrom er fra ca. 1, 2, 3, eller 4 uker.

15. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor:

- 10 a. grunndosen er 1 mg/kg antistoff; eller
- b. den terapeutisk virksomme dose er 20 mg/kg antistoff; eller
- c. den terapeutisk virksomme dose er 30 mg/kg antistoff; eller
- d. den terapeutisk virksomme dose er 45 mg/kg antistoff; eller
- e. den terapeutisk virksomme dose er 60 mg/kg antistoff; eller
- 15 f. den terapeutisk virksomme dose er 67,5 mg/kg antistoff; og/eller
- g. den terapeutisk virksomme dose administreres fra ca. hver 7., 14., 21., eller 28. dag, valgfritt hvor den terapeutisk virksomme dose administreres hver 7. dag.