



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3697819 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	2023.01.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.11.16
(86)	European Application Nr.	18807145.0
(86)	European Filing Date	2018.10.18
(87)	The European Application's Publication Date	2020.08.26
(30)	Priority	2017.10.18, US, 201762574073 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, California 94404, USA VOLKMER, Jens-Peter, 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, USA CHAO, Mark, Ping, 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **TREATMENT OF OVARIAN CANCER WITH ANTI-CD47 AND ANTI-PD-L1**

(56) References
Cited:

WO-A1-2017/127707

LAKHANI N J ET AL: "A phase Ib study of the anti-CD47 antibody magrolimab with the PDL1 inhibitor avelumab (A) in solid tumor (ST) and ovarian cancer (OC) patients", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 2020 AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY NLD, vol. 38, no. 5, 2020, ISSN: 1527-7755

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/NC02953782> [retrieved on 2018-12-11]

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/NC03558139> [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 behandling av en platinaresistent human epitelial eggstokkreft, omfattende å
 - a. administrere en primingsdose av anti-CD47-antistoffet til individet, hvor
5 primingsdosen er 1 mg/kg av anti-CD47-antistoffet; og
 - b. administrere en terapeutisk virksom dose av anti-CD47-antistoffet til individet, hvor den terapeutisk virksomme dose av anti-CD47-antistoffet er 20 til 60 mg/kg, og hvor trinn (b) utføres etter minst ca. 7 dager etter starten på trinn (a) og hver 7. dag deretter; og
 - 10 c. administrere Avelumab til individet, hvor dosen av Avelumab er 10 mg/kg, og hvor trinn (c) utføres minst ca. 7 dager etter trinn (a) og hver 14. dag deretter, hvor anti-CD47-antistoffet har henholdsvis tung kjede- og lett kjede-sekvensene av SEQ ID NOs: 1 og 2.
2. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvor den terapeutisk
15 virksomme dose av anti-CD47-antistoffet er 30 mg/kg.
3. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor en epiteliale eggstokkreften er serøs svulst, slimete svulst, klarcellet svulst, endometriosisvulst, overgangscellesvulst, Brenner-svulst, karsinosarkomsvulst, blandet epitelsvulst, borderline-epitelsvulst, uddifferensiert karsinomsvulst,
20 eggledersvulst eller primær peritoneal svulst.
4. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge krav 3, hvor den epiteliale eggstokkreften er serøs svulst, valgfritt hvor serøssvulst-eggstokkreften er lavgradig eller høygradig ifølge bestemmelse ved undertypebestemmelse ved histologisk analyse.
- 25 5. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor:
 - (i) svulsttypen er bestemt ved histologisk analyse, eller

(ii) individet er anti-PD-L1-antistoffnaivt.

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

5 (i) anti-CD47-antistoffet og Avelumab administreres samtidig eller sekvensielt, og/eller

(ii) anti-CD47-antistoffet og Avelumab hver er formulert i en farmasøytisk sammensetning med en farmasøytisk akseptabel eksipiens, og/eller

(iii) anti-CD47-antistoffet og/eller Avelumab administreres intravenøst, intra-abdominalt eller intra-tumoralt.

10 7. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor administrasjonen:

(i) reduserer nivået av CA125 i individet sammenlignet med grunnverdien, valgfritt hvor nivået av CA125 måles omtrent én gang i måneden, og/eller

15 (ii) 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

(iii) reduserer størrelsen av kreften eller metastaser derav sammenlignet med grunnverdien, valgfritt ifølge målinger ved avbildning, valgfritt hvor avbildningen er CT/PET/CT eller MRI, valgfritt omfattende sykdom som i begynnelsen øker fra grunnverdien, men senere reduseres i størrelse, og/eller

20 (iv) reduserer nivået av minst én av CA125, HE4 (humant epididymisprotein 4), CA-72-4, CA-19-9 og CEA sammenlignet med grunnverdien.

8. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, ytterligere omfattende å administrere en primingsdose av et erytropoietinstimulerende middel.

25 9. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor fremgangsmåten omfatter å (a) administrere primingsdosen 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 eller 60 mg/kg antistoff på dag 8.

10. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor:

(i) virkningen av primingsdosen bestemmes på grunnlag av individets anemistatus etter administrasjon av primingsdosen, eller

(ii) primingsdosen anses å være virksam hvis: fallet i individets hemoglobulinnivå ikke er mindre enn 8,0 g/dL; og/eller det absolutte fall i individets hemoglobinnivå er mindre enn 3,0 til 3,75 g/dL.

11. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, ytterligere omfattende etter trinn (a) og før trinn (b): et trinn hvor det bestemmes om administrasjonen av primingsdosen var virksam,

valgfritt hvor bestemmelsestrinnet omfatter å utføre en telling av reticulocytt, hvor administrasjonen av primingsdosen anses å ha vært virksam hvis reticulocytallet er fra ca. 100×10^9 reticulocytt per L til ca. 1000×10^9 reticulocytt per L,

valgfritt ytterligere hvor bestemmelsestrinnet omfatter å utføre en telling av reticulocytt, hvor: (i) administrasjonen av primingsdosen anses å ha vært virksam hvis prosentdelen reticulocytt i blodet er større enn ca. 1,5%, eller (ii) administrasjonen av primermidlet anses å ha vært virksam hvis reticulocytindeksen er over ca. 2%.

12. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor primingsdosen administreres til det menneskelige individet i et infusat med en konsentrasjon fra ca. 0,05 mg/ml til ca. 0,5 mg/ml anti-CD47-antistoff, valgfritt hvor infusatet leveres over et tidsrom på:

(i) minst ca. 1-3, 8-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10 timer,

(ii) minst ca. 3 timer, eller

(iii) fra ca. 2,5 timer til ca. 6 timer.

13. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor primingsdosen:

5 (i) leveres via kontinuerlig pumping over et tidsrom fra ca. 6 timer til ca. 3 dager, og/eller

(ii) leveres subkutan, og/eller

(iii) metter minst ca. 50% til 100% av CD47-setene på røde blodceller, valgfritt 100% av CD47-setene på røde blodceller,

10 valgfritt hvor dosen bestemmes av en reseptorbeleggsanalyse, hvor det etter administrasjon av en dose umerket anti-CD47-antistoff til individet, innhentes en blodprøve og denne kombineres med en mettende dose påvisbart merket anti-CD47-antistoff; og bindingsnivået bestemmes.

14. Anti-CD47-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvor den terapeutisk virksomme dose i (b) er tilstrekkelig for å oppnå et
15 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, valgfritt 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 kravene 1-20 14, hvor den terapeutisk virksomme dose av anti-CD47-antistoffet er 20 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg eller 60 mg/kg.