



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3725810 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/30 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 33/243 (2019.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.09.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.07.06
(86)	European Application Nr.	20163993.7
(86)	European Filing Date	2013.05.21
(87)	The European Application's Publication Date	2020.10.21
(30)	Priority	2012.05.23, WO, PCT/EP12/002211
(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	Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-honcho 2-chome, Chuo-ku Tokyo 103-8411, Japan TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz gemeinnützige GmbH, Freiligrathstrasse 12, 55131 Mainz, Tyskland
(72)	Inventor	SAHIN, Ugur, Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz, Tyskland TÜRECI, Özlem, Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz, Tyskland MITNACHT-KRAUS, Rita, Taunusstrasse 45, 61169 Friedberg, Tyskland JACOBS, Stefan Denis, Friedenstrasse 7, 55252 Mainz-Kastel, Tyskland UTSCH, Magdalena Jadwiga, Fingerkrautweg 30b, 55262 Heidesheim am Rhein, Tyskland HEINZ, Cornelia Adriana Maria, Auf den Elfmorgen 22, 55278 Dalheim, Tyskland STADLER, Christiane Regina, Fritz-Bockius-Straße 13, 64625 Bensheim, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **COMBINATION THERAPY INVOLVING ANTIBODIES AGAINST CLAUDIN 18.2 FOR TREATMENT OF CANCER**

(56) References
Cited: WO-A1-2010/009794, WO-A1-2011/090005
KOBUNAI TAKASHI ET AL: "Antitumour Activity of S-1 in Combination with Cetuximab on Human Gastric Cancer Cell Lines In Vivo", ANTICANCER RESEARCH, INTERNATIONAL INSTITUTE OF ANTICANCER RESEARCH, GR, vol. 31, no. 11, 1 November 2011 (2011-11-01), pages 3691-3696, XP002678607, ISSN: 0250-7005

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. Farmasøytisk sammensetning omfattende et antistoff for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle eller forebygge en kreftsykdom **karakterisert av** kreftceller som uttrykker CLDN18.2, hvor antistoffet har evnen til spesifikt å binde seg til CLDN18.2 på
5 celleoverflaten og mediere dreping av celler som uttrykker CLDN18.2 med ADCC og/eller CDC, hvori fremgangsmåten omfatter forbehandling av kreftcellene med et middel som stabiliserer eller øker ekspresjon av CLDN18.2, midlet er valgt fra gruppen som består av (i) 5-fluoruracil, (ii) oksaliplatin og 5-fluoruracil, (iii) epirubicin, oksaliplatin og 5-fluoruracil, (iv) 5-fluoruracil, folinsyre og oksaliplatin, (v) irinotekan, (vi) docetaxsel, (vii) epirubicin, (viii)
10 oksaliplatin og (ix) cisplatin, og prodrugs av midlene, hvori kreften er valgt fra gruppen som består av kreft i magen, kreft i spiserøret, særlig det nedre spiserøret, kreft i den øso-gastriske overgangen og gastroøsofageal kreft, særlig hvori kreften er gastrisk kreftmetastase, fortrinnsvis Krukenberg-tumorer, peritoneal metastase og lymfeknutemetastase.
- 15 2. Middel som stabiliserer eller øker ekspresjon av CLDN18.2 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av en kreftsykdom **karakterisert av** kreftceller som uttrykker CLDN18.2, hvori fremgangsmåten omfatter forbehandling av kreftcellene med midlet, hvori midlet er valgt fra gruppen som består av (i) 5-fluoruracil, (ii) oksaliplatin og 5-fluoruracil, (iii) epirubicin, oksaliplatin og 5-fluoruracil, (iv) 5-fluoruracil,
20 folinsyre og oksaliplatin, (v) irinotekan, (vi) docetaxsel, (vii) epirubicin, (viii) oksaliplatin og (ix) cisplatin, og prodrugs av midlene, og hvori fremgangsmåten videre omfatter behandling av kreftcellene med et antistoff som har evnen til spesifikt å binde seg til CLDN18.2 på celleoverflaten og medierer drap av celler som uttrykker CLDN18.2 med ADCC og/eller CDC, hvori kreften er valgt fra gruppen som består av kreft i magen, kreft i spiserøret, særlig det
25 nedre spiserøret, kreft i den øso-gastriske overgangen og gastroøsofageal kreft, særlig hvori kreften er gastrisk kreftmetastase, fortrinnsvis Krukenberg-tumorer, peritoneal metastase og lymfeknutemetastase.
3. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1 eller midlet for
30 anvendelse ifølge krav 2, hvori fremgangsmåten videre omfatter administrering av et middel som stimulerer $\gamma\delta$ T-celler, hvori midlet er et bisfosfonat eller et middel valgt fra gruppen som består av zoledronsyre, klodronsyre, ibandronsyre, pamidronsyre, risedronsyre, minodronsyre, olpadronsyre, alendronsyre, inkadronsyre og salter derav.

4. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 3 eller midlet for anvendelse ifølge krav 3, hvori $\gamma\delta$ T-cellene er V γ 9V δ 2 T-celler.

5. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 3 eller 4 eller midlet for anvendelse ifølge krav 3 eller 4, hvori midlet som stimulerer $\gamma\delta$ T-celler administreres i kombinasjon med interleukin-2.

6. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 3 til 5 eller midlet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 5, hvori antistoffet som har evnen til å binde seg til CLDN18.2 er et antistoff, eller en variant derav med en modifikasjon i en CDR, antistoffet omfatter en kombinasjon av VH og VL hver omfattende et sett med komplementaritetsbestemmende regioner CDR1, CDR2 og CDR3 valgt fra de følgende utførelsesformene (i) til (ix):

(i) VH: CDR1: posisjonene 45–52 ifølge SEQ ID NO: 14, CDR2: posisjonene 70–77 ifølge SEQ ID NO: 14, CDR3: posisjonene 116–125 ifølge SEQ ID NO: 14, VL: CDR1: posisjonene 49–53 ifølge SEQ ID NO: 21, CDR2: posisjonene 71–73 ifølge SEQ ID NO: 21, CDR3: posisjonene 110–118 ifølge SEQ ID NO: 21,

(ii) VH: CDR1: posisjonene 45–52 ifølge SEQ ID NO: 15, CDR2: posisjonene 70–77 ifølge SEQ ID NO: 15, CDR3: posisjonene 116–126 ifølge SEQ ID NO: 15, VL: CDR1: posisjonene 47–58 ifølge SEQ ID NO: 20, CDR2: posisjonene 76–78 ifølge SEQ ID NO: 20, CDR3: posisjonene 115–123 ifølge SEQ ID NO: 20,

(iii) VH: CDR1: posisjonene 45–52 ifølge SEQ ID NO: 16, CDR2: posisjonene 70–77 ifølge SEQ ID NO: 16, CDR3: posisjonene 116–124 ifølge SEQ ID NO: 16, VL: CDR1: posisjonene 47–52 ifølge SEQ ID NO: 22, CDR2: posisjonene 70–72 ifølge SEQ ID NO: 22, CDR3: posisjonene 109–117 ifølge SEQ ID NO: 22,

(iv) VH: CDR1: posisjonene 44–51 ifølge SEQ ID NO: 18, CDR2: posisjonene 69–76 ifølge SEQ ID NO: 18, CDR3: posisjonene 115–125 ifølge SEQ ID NO: 18, VL: CDR1: posisjonene 47–58 ifølge SEQ ID NO: 25, CDR2: posisjonene 76–78 ifølge SEQ ID NO: 25, CDR3: posisjonene 115–122 ifølge SEQ ID NO: 25,

(v) VH: CDR1: posisjonene 45–52 ifølge SEQ ID NO: 17, CDR2: posisjonene 70–77 ifølge SEQ ID NO: 17, CDR3: posisjonene 116–126 ifølge SEQ ID NO: 17, VL: CDR1: posisjonene 47–58 ifølge SEQ ID NO: 24, CDR2: posisjonene 76–78 ifølge SEQ ID NO: 24, CDR3: posisjonene 115–123 ifølge SEQ ID NO: 24,

(vi) VH: CDR1: posisjonene 45–53 ifølge SEQ ID NO: 19, CDR2: posisjonene 71–78 ifølge SEQ ID NO: 19, CDR3: posisjonene 117–128 ifølge SEQ ID NO: 19, VL: CDR1: posisjonene 47–58 ifølge SEQ ID NO: 23, CDR2: posisjonene 76–78 ifølge SEQ ID NO: 23, CDR3: posisjonene 115–123 ifølge SEQ ID NO: 23,

5 (vii) VH: CDR1: posisjonene 45–53 ifølge SEQ ID NO: 19, CDR2: posisjonene 71–78 ifølge SEQ ID NO: 19, CDR3: posisjonene 117–128 ifølge SEQ ID NO: 19, VL: CDR1: posisjonene 47–58 ifølge SEQ ID NO: 26, CDR2: posisjonene 76–78 ifølge SEQ ID NO: 26, CDR3: posisjonene 115–123 ifølge SEQ ID NO: 26,

10 (viii) VH: CDR1: posisjonene 45–53 ifølge SEQ ID NO: 19, CDR2: posisjonene 71–78 ifølge SEQ ID NO: 19, CDR3: posisjonene 117–128 ifølge SEQ ID NO: 19, VL: CDR1: posisjonene 47–58 ifølge SEQ ID NO: 27, CDR2: posisjonene 76–78 ifølge SEQ ID NO: 27, CDR3: posisjonene 115–123 ifølge SEQ ID NO: 27, og

15 (ix) VH: CDR1: posisjonene 45–53 ifølge SEQ ID NO: 19, CDR2: posisjonene 71–78 ifølge SEQ ID NO: 19, CDR3: posisjonene 117–128 ifølge SEQ ID NO: 19, VL: CDR1: posisjonene 47–52 ifølge SEQ ID NO: 28, CDR2: posisjonene 70–72 ifølge SEQ ID NO: 28, CDR3: posisjonene 109–117 ifølge SEQ ID NO: 28.

7. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 6 eller midlet for anvendelse ifølge krav 6, hvori modifikasjonen omfatter 1–5 substitusjoner i CDR-ene.

20

8. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 3 til 6 eller midlet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 6, hvori antistoffet har evnen til å binde seg til CLDN18.2 og mediere dreping av celler som uttrykker CLDN18.2 med ADCC og/eller CDC omfatter en kombinasjon av tungkjedevariabel region (VH) og lett-kjedevariabel region (VL) valgt fra de følgende mulighetene (i) til (ix):

25

(i) VH-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 29 eller et fragment derav og VL-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 36 eller et fragment derav,

(ii) VH-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 30 eller et fragment derav og VL-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 35 eller et fragment derav,

30

(iii) VH-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 31 eller et fragment derav og VL-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 37 eller et fragment derav,

(iv) VH-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 33 eller et fragment derav og VL-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 40 eller et fragment derav,

5 (v) VH-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 32 eller et fragment derav og VL-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 39 eller et fragment derav,

(vi) VH-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 34 eller et fragment derav og VL-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 38 eller et fragment derav,

10 (vii) VH-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 34 eller et fragment derav og VL-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 41 eller et fragment derav,

(viii) VH-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 34 eller et fragment derav og VL-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 42 eller
15 et fragment derav, og

(ix) VH-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 34 eller et fragment derav og VL-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 43 eller et fragment derav.

20 **9.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 3 til 6 eller midlet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 6, hvori antistoffet har evnen til å binde seg til CLDN18.2 og mediere dreping av celler som uttrykker CLDN18.2 med ADCC og/eller CDC omfatter en kombinasjon av tungkjeder og lett kjeder valgt fra de følgende mulighetene (i) til (ix):

25 (i) tungkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 14 eller et fragment derav og lett kjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 21 eller et fragment derav,

(ii) tungkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 15 eller et fragment derav og lett kjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 20
30 eller et fragment derav,

(iii) tungkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 16 eller et fragment derav og lett kjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 22 eller et fragment derav,

(iv) tungkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 18 eller et fragment derav og lettkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 25 eller et fragment derav,

5 (v) tungkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 17 eller et fragment derav og lettkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 24 eller et fragment derav,

(vi) tungkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 19 eller et fragment derav og lettkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 23 eller et fragment derav,

10 (vii) tungkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 19 eller et fragment derav og lettkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 26 eller et fragment derav,

(viii) tungkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 19 eller et fragment derav og lettkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 27
15 eller et fragment derav, og

(ix) tungkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 19 eller et fragment derav og lettkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 28 eller et fragment derav.

20 **10.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 3 til 9 eller midlet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 9, hvori kreften er et adenokarsinom, særlig et fremskredet adenokarsinom.