



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3791896 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.02.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.01.10
(86)	European Application Nr.	20194625.8
(86)	European Filing Date	2013.05.21
(87)	The European Application's Publication Date	2021.03.17
(30)	Priority	2012.05.23, WO, PCT/EP12/002210
(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
(62)	Divided application	EP3254695, 2013.05.21
(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	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

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

(56) References
Cited: WO-A2-2008/145338, WO-A1-2011/090005, WO-A1-2010/009794,
KOBUNAI TAKASHI ET AL: "Antitumour Activity of S-1 in Combination with Cetuximab on Human Gastric Cancer Cell Lines In Vivo", ANTICANCER RESEARCH, vol. 31, no. 11, November 2011 (2011-11), pages 3691-3696, XP002678607,
SAHIN UGUR ET AL: "Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development", CLINICAL CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 14, no. 23, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 7624-7634, XP002588324, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1547

Aristides Polyzos ET AL: "Subsets of Patients with Advanced Gastric Cancer Responding to Second-line Chemotherapy with Docetaxel - Cisplatin", Anticancer Research, 1 September 2006 (2006-09-01), pages 3749-3754, XP055657695, Greece Retrieved from the Internet: URL:<http://ar.iijournals.org/content/26/5B/3749.full.pdf#page=1&view=FitH> [retrieved on 2020-01-14]

Ganymed Pharmaceuticals GmbH: "Safety and Tolerability Study of Claudiximab in Patients With Advanced Gastroesophageal CancerNCT00909025", ClinicalTrials.gov, 27 March 2009 (2009-03-27), XP055524253, Retrieved from the Internet: URL:<http://citenpl.internal.epo.org/wf/web/citenpl/citenpl.html> [retrieved on 2018-11-15]

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 behandling av en kreftsykdom karakterisert av kreftceller som uttrykker CLDN18.2, hvor antistoffet har evnen til spesifikt å binde seg til CLDN18.2 på celleoverflaten og å mediere drepning av celler som uttrykker CLDN18.2 med ADCC og/eller CDC, hvori fremgangsmåten er en kombinasjonsterapi med et middel valgt fra gruppen som består av (i) oksaliplatin og 5-fluoruracil eller dets prodrug kapecitabin, (ii) epirubicin, oksaliplatin og 5-fluoruracil eller dets prodrug kapecitabin; (iii) 5-fluoruracil eller dets prodrug kapecitabin, folinsyre og oksaliplatin, (iv) irinotekan, (v) 5-fluoruracil eller dets prodrug kapecitabin, og (vi) oksaliplatin.

2. Middel for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en kreftsykdom karakterisert av kreftceller som uttrykker CLDN18.2, hvori midlet velges fra gruppen som består av (i) oksaliplatin, og 5-fluoruracil eller dets prodrug kapecitabin, (ii) epirubicin, oksaliplatin og 5-fluoruracil eller dets prodrug kapecitabin; (iii) 5-fluoruracil eller dets prodrug kapecitabin, folinsyre og oksaliplatin, (iv) irinotekan, (v) 5-fluoruracil eller dets prodrug kapecitabin, og (vi) oksaliplatin og hvori fremgangsmåten er en kombinasjonsterapi med et antistoff som har evnen til spesifikt å binde seg til CLDN18.2 på celleoverflaten og mediere drepning av celler som uttrykker CLDN18.2 med ADCC og/eller CDC.

3. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1 eller midlet for anvendelse ifølge krav 2, hvori fremgangsmåten videre omfatter å administrere 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,

hvor i antistoffet som har evnen til å binde seg til CLDN18.2 er et antistoff, 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
5 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
10 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
15 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,

20 (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
25 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,

(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:
30 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,

(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

(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 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):

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

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

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

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

(v) VH-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 32 og VL-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 39,

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

(vii) VH-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 34 og VL-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 41,

(viii) VH-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 34 og VL-en omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 42, og

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

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 å mediere dreping av celler som

uttrykker CLDN18.2 med ADCC og/eller CDC omfatter en kombinasjon av tungkjeder og lettkjeder valgt fra de følgende mulighetene (i) til (ix):

(i) tungkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 14 og lettkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 21,

5 (ii) tungkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 15 og lettkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 20,

(iii) tungkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 16 og lettkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 22,

10 (iv) tungkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 18 og lettkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 25,

(v) tungkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 17 og lettkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 24,

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

15 (vii) tungkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 19 og lettkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 26,

(viii) tungkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 19 og lettkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 27, og

20 (ix) tungkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 19 og lettkjeden omfatter en aminosyresekvens representert av SEQ ID NO: 28.

9. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 3 til 8 eller midlet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 8, hvori antistoffet er et kimært mus/humant IgG1 monoklonalt antistoff omfattende kappa, murin variabel lettkjede, human kappa lettkjede konstant region allotype Km(3), murin tungkjedevariabel region, human IgG1-konstant region, allotype G1m(3).

10. Den farmasøytiske sammensetningen 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 antistoffet koples til et terapeutisk middel, fortrinnsvis et toksin, en radioisotop, et legemiddel eller et cytotoxisk middel.

11. Den farmasøytisk sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 3 til 10 eller midlet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 10, hvori kreften er et adenokarsinom.

5 12. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11 eller midlet for anvendelse ifølge krav 11, hvori adenokarsinomet er et fremskredet adenokarsinom.

13. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 3 til 12 eller midlet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 12,
10 hvori kreften velges fra gruppen som består av kreft i magen, kreft i spiserøret, kreft i spiserør-
magesammenføyningen og gastroøsofageal kreft.

14. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 13 eller midlet for anvendelse ifølge krav 13, hvori kreften er en kreft i det nedre spiserøret.