



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4177270 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	2024.10.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.07.31
(86)	European Application Nr.	22199536.8
(86)	European Filing Date	2018.10.18
(87)	The European Application's Publication Date	2023.05.10
(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
(62)	Divided application	EP3697817, 2018.10.18
(73)	Proprietor	Forty Seven, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(72)	Inventor	TAKIMOTO, Chris Hidemi, Mizufune, Foster City, 94404, USA CHAO, Mark, Ping, Foster City, 94404, USA VOLKMER, Jens-Peter, Foster City, 94404, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 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: "A Trial of Hu5F9-G4 With Avelumab in Ovarian Cancer", CLINICALTRIALS.GOV, 15 June 2018 (2018-06-15), pages 1 - 6, XP055532523, Retrieved from the Internet <URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03558139> [retrieved on 20181211] 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/NCT02953782> [retrieved on 20181211]
------	----------------------	---

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. Et anti-CD47-antistoff for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle eggstokk-kreft i et platinaresistent menneskelig individ, hvor fremgangsmåten
5 omfatter:
- a. å administrere en priming-dose av anti-CD47-antistoffet til individet, hvor priming-dosen er fra rundt 0,5 til rundt 5 mg/kg av antistoff; og
 - b. å administrere en terapeutisk effektiv dose av anti-CD47-antistoffet til individet, hvor trinn (b) blir utført etter minst rundt 3 til 14 dager etter
10 begynnelsen av trinn (a), eventuelt som er 7 dager etter (a).
2. Anti-CD47-antistoffet for anvendelse ifølge krav 1, hvor antistoffet er monoklonalt, og hvor behandlingen reduserer størrelsen av eggstokk-kreften.
- 15 3. Anti-CD47-antistoffet for anvendelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor fremgangsmåten omfatter (a) å administrere priming-dosen av anti-CD47-antistoff til individet i en dose på 1 mg/kg av antistoff på dag 1; og (b) å administrere den terapeutisk effektive dosen av anti-CD47-antistoffet til individet i en dose på 20 mg/kg av antistoff, 30 mg/kg av antistoff, 45 mg/kg av antistoff,
20 60 mg/kg av antistoff, eller 67.5 mg/kg av antistoff på dag 8.
4. Anti-CD47-antistoffet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene ovenfor, som videre omfatter å administrere minst ett ytterligere middel til det menneskelige individet, eventuelt hvor:
- 25 a. det ytterligere midlet er et kjemoterapeutisk middel, eventuelt hvor:
- i. det kjemoterapeutiske midlet er platina (cisplatin/karboplatin), eller
 - ii. det kjemoterapeutiske midlet er Taxane (paclitaxel (TAXOL) eller docetaxel (TAXOTERE)), Gemcitabin, Albuminbundet paclitaxel
30 (nab-paclitaxel, ABRAXANE), Altretamin (HEXALEN), Capecitabin (XELODA), syklofosamid (CYTOXAN), Etoposid (VP-16), Gemcitabin (GEMZAR), Ifosamid (IFEX), Irinotecan (CPT-11, CAMPTOSAR), liposomalt doxorubicin (DOXIL), Melphalan, Pemetrexed (ALIMTA),

- Topotecan, Vinorelbin (NAVELBINE), eller Trabectedin (YONDELIS);
eller
- b. det ytterligere midlet er en VEGF-inhibitor, eventuelt bevacizumab (AVASTIN), regorafenib (STIVARGA), eller aflibercept (EYLEA); eller
- 5 c. det ytterligere midlet er en PARP-inhibitor, eventuelt er PARP-inhibitoren Rucaparib (RUBRACA), Niraparib (ZEJULA), Olaparib (LYNPARZA), Talazoparib (BMN-673), eller Veliparib (ABT-888); eller
- d. det ytterligere midlet er en immunkontrollpunkt-inhibitor, eventuelt hvor det ytterligere midlet inhiberer minst én av CTLA4, PD1, og PDL1; eller
- 10 e. det ytterligere midlet er en folat-inhibitor som inhiberer folat-metabolisme eller retter seg mot folat-reseptor; og/eller
- f. anti-CD47-antistoffet og det ytterligere midlet blir administrert samtidig eller sekvensielt.
- 15 **5.** Anti-CD47-antistoffet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene ovenfor, hvor:
- a. anti-CD47-antistoffet omfatter et IgG4 Fc; og/eller
- b. anti-CD47-antistoffet konkurrerer for binding til CD47 med et anti-CD47-antistoff som har tung kjede- og lett kjedesequensene med henholdsvis
- 20 SEKV ID NR: 1 og 2; og/eller
- c. anti-CD47-antistoffet har tung kjede- og lett kjedesequensene med henholdsvis SEKV ID NR: 1 og 2.
- 6.** Anti-CD47-antistoffet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene
- 25 ovenfor, hvor antistoffet er formulert i en farmasøytisk sammensetning med en farmasøytisk akseptabel eksipiens.
- 7.** Anti-CD47-antistoffet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene
- ovenfor, hvor:
- 30 a. antistoffet blir administrert:
- i. intravenøst, eller
- ii. intra-abdominalt, eller
- iii. intra-tumoralt; og/eller

- b. administrering av antistoffet reduserer nivået av CA125 i individet sammenlignet med basislinjen, eventuelt hvor nivået av CA125 blir målt rundt en gang per måned; og/eller
- c. administrering 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 basislinjen; og/eller
- d. administrering av antistoffet reduserer størrelsen av kreften eller metastasene derav sammenlignet med basislinjen, eventuelt som målt ved avbildning, eventuelt hvor avbildningen er CT/PET/CT eller MRI, eventuelt som omfatter sykdom som øker innledningsvis fra basislinjen, men som deretter reduserer i størrelse; og/eller
- e. administrering av antistoffet reduserer nivået av minst én av CA125, HE4 (humant epididymisprotein 4), CA-72-4, CA-19-9, og CEA; sammenlignet med basislinjen.
- 8.** Anti-CD47-antistoffet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene ovenfor, hvor:
- a. eggstokk-kreften er epitelial, eventuelt hvor den epiteliale eggstokk-kreften er serøs tumor, mucinøs tumor, klarcellet tumor, endometrietumor, overgangscelle tumor, Brenner-tumor, karsinosarkomtumor, blandet epiteltumor, borderline-epiteltumor, uddifferensiert karsinomtumor, eggleder tumor, eller primær peritoneal tumor; og/eller
- b. eggstokk-kreften er epitelial, og den epiteliale eggstokk-kreften er en serøs tumor, eventuelt hvor den serøs tumoren er lav grad eller høy grad som bestemt ved histologisk analyse.
- 9.** Anti-CD47-antistoffet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene ovenfor, hvor tumortypen blir bestemt ved histologisk analyse.
- 10.** Anti-CD47-antistoffet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene ovenfor, som videre omfatter:

- a. å administrere en priming-dose av anti-CD47-antistoffet, eventuelt hvor anti-CD47-antistoffet blir administrert til individet som en priming-dose på 1 mg/kg av antistoff; og/eller
- 5 b. å administrere en priming-dose av et erytropoietin-stimulerende middel; og/eller
- c. å administrere anti-CD47-antistoffet til individet som en dose som varierer fra rundt 20 til rundt 67.5 mg/kg av antistoff, eventuelt 20 mg/kg av antistoff, 30 mg/kg av antistoff, 45 mg/kg av antistoff, 60 mg/kg av antistoff, eller 67,5 mg/kg av antistoff; og/eller
- 10 d. å administrere anti-CD47-antistoffet til individet ukentlig, hver 2. uke, eller hver 3. uke.
- 11.** Anti-CD47-antistoffet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene ovenfor, hvor fremgangsmåten omfatter (a) å administrere priming-dosen av anti-CD47-antistoff til individet i en dose på 1 mg/kg av antistoff på dag 1; og (b) å
- 15 administrere den terapeutisk effektive dosen av anti-CD47-antistoffet til individet i en dose på 20 mg/kg av antistoff, 30 mg/kg av antistoff, 45 mg/kg av antistoff, 60 mg/kg av antistoff, eller 67.5 mg/kg av antistoff på dag 8.
- 12.** Anti-CD47-antistoffet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene ovenfor, hvor fremgangsmåten videre omfatter etter trinn (a) og før trinn (b): et trinn med å bestemme om administrering av priming-dosen var effektiv, eventuelt hvor:
- 20 i. bestemmelsestrinnet omfatter å utføre en retikulccytt-telling, hvor administrering av priming-dosen blir bestemt til å ha vært effektiv hvis retikulccytt-tallet er fra rundt 100×10^9 retikulccytter per l til rundt 1000×10^9 retikulccytter per l; eller
- 25 ii. bestemmelsestrinnet omfatter å utføre en retikulccytt-telling, hvor administrering av priming-dosen blir bestemt til å ha vært effektiv hvis prosentandelen av retikulccytter i blodet er mer enn rundt 1,5 %; eller
- 30 iii. bestemmelsestrinnet omfatter å utføre en retikulccytt-telling, hvor administrering av primermidlet blir bestemt til å ha vært effektiv hvis retikulccytt-indeksen er større enn rundt 2 %.

- 13.** Anti-CD47-antistoffet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene ovenfor, hvor:
- a. effektiviteten til priming-dosen blir bestemt basert på anemistatusen til individet etter administrering av priming-dosen; og/eller
 - b. priming-dosen blir ansett som effektiv hvis: fallet i individets hemoglobulinnivå ikke er mindre enn 8,0 g/dl; og/eller det absolutte fallet i individets hemoglobinnivå er mindre enn 3,0 til 3,75 g/dl.
- 14.** Anti-CD47-antistoffet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene ovenfor, hvor:
- a. priming-dosen blir administrert til det menneskelige individet i et infus med en konsentrasjon på fra rundt 0,05 mg/ml til rundt 0,5 mg/ml av anti-CD47-antistoff, eventuelt hvor:
 - i. infuset blir avlevert over en periode på minst rundt 1-3, 8-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, eller 10 time(r), eller
 - ii. infuset blir avlevert over en periode på minst rundt 3 timer, eller
 - iii. infuset blir avlevert over en periode på fra rundt 2,5 timer til rundt 6 timer;
 - b. priming-dosen blir avlevert med kontinuerlig pumpe over en periode på fra rundt 6 timer til rundt 3 dager; og/eller
 - c. priming-dosen blir avlevert subkutant; og/eller
 - d. priming-dosen metter minst rundt 50 % til 100 % av CD47-seter på røde blodlegemer, eventuelt 100 % av CD47-seter på røde blodlegemer, videre eventuelt hvor dosen blir bestemt ved en reseptorokkupasjonsanalyse, hvor etter administrering av en dose av umerket anti-CD47-middel til individet, blir en blodprøve tilveiebragt og kombinert med en mettende dose av detekterbart merket anti-CD47-antistoff; og å bestemme nivået av binding; og/eller
 - e. hvor den terapeutisk effektive dosen av 1 lb er tilstrekkelig til å oppnå et sirkulasjonsnivå på mer enn 100, 250, 500, eller 1000 µg/ml av anti-CD47-antistoffet for en vedvarende tidsperiode, eventuelt hvor den vedvarende tidsperioden er minst 1-28, 7-28, 7-21, 14-28, eller 21-28

dager, fortrinnsvis hvor den vedvarende tidsperioden er fra rundt 1, 2, 3, eller 4 uker.

- 15.** Anti-CD47-antistoffet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene
- 5 ovenfor, hvor:
- a. priming-dosen er 1 mg/kg av antistoff; eller
 - b. den terapeutisk effektive dosen er 20 mg/kg av antistoff; eller
 - c. den terapeutisk effektive dosen er 30 mg/kg av antistoff; eller
 - d. den terapeutisk effektive dosen er 45 mg/kg av antistoff; eller
 - 10 e. den terapeutisk effektive dosen er 60 mg/kg av antistoff; eller
 - f. den terapeutisk effektive dosen er 67.5 mg/kg av antistoff; og/eller
 - g. den terapeutisk effektive dosen blir administrert fra rundt hver 7., 14., 21., eller 28. dag, eventuelt hvor den terapeutisk effektive dosen blir administrert hver 7. dag.