



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3180087 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.08.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.03.13
(86)	European Application Nr.	15750051.3
(86)	European Filing Date	2015.08.12
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.21
(30)	Priority	2014.08.12, GB, 201414270 2014.12.18, GB, 201422614 2015.05.01, GB, 201507541
(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
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Alligator Bioscience AB, Medicon Village, 223 81 Lund, Sverige
(72)	Inventor	ELLMARK, Peter, Alligator BioscienceMedicon Village, 233 81 Lund, Sverige NORLEN, Per, Alligator BioscienceMedicon Village, 233 81 Lund, Sverige VEITONMÄKI, Niina, Alligator BioscienceMedicon Village, 233 81 Lund, Sverige
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	COMBINATION THERAPIES WITH ANTI CD40 ANTIBODIES
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/121099 WO-A1-2013/034904 WO-A2-2008/051424 WO-A1-2010/024676 L. C. SANDIN ET AL: "Locally Delivered CD40 Agonist Antibody Accumulates in Secondary Lymphoid Organs and Eradicates Experimental Disseminated Bladder Cancer", CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH, vol. 2, no. 1, 1 January 2014 (2014-01-01) , pages 80-90, XP055218221, ISSN: 2326-6066, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0067 AMY E MORAN ET AL: "The TNFRs OX40, 4-1BB, and CD40 as targets for cancer immunotherapy", CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY, vol. 25, no. 2, 1 April 2013 (2013-04-

01), pages 230-237, XP055149673, ISSN: 0952-7915, DOI: 10.1016/j.coi.2013.01.004

SORENSEN M R ET AL: "Adenoviral vaccination combined with CD40 stimulation and CTLA-4 blockage can lead to complete tumor regression in a murine melanoma model", VACCINE, ELSEVIER LTD, GB, vol. 28, no. 41, 24 September 2010 (2010-09-24), pages 6757-6764, XP027267149, ISSN: 0264-410X [retrieved on 2010-08-02]

M. GERLONI ET AL: "Functional cooperation between T helper cell determinants", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 97, no. 24, 21 November 2000 (2000-11-21), pages 13269-13274, XP055229725, US ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.230429197

CHONAN MASASHI ET AL: "CD40/CD40L expression correlates with the survival of patients with glioblastomas and an augmentation in CD40 signaling enhances the efficacy of vaccinations against glioma models", NEURO-ONCOLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE WORLD FEDERATION OF NEURO-ONCOLOGY, OXFORD : OXFORD UNIV. PRESS, GB, vol. 17, no. 11, 24 May 2015 (2015-05-24), pages 1453-1462, XP009187309, ISSN: 1523-5866

ALESSIA BUROCCHI ET AL: "Intratumor OX40 stimulation inhibits IRF1 expression and IL-10 production by Treg cells while enhancing CD40L expression by effector memory T cells", EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 41, no. 12, 10 December 2011 (2011-12-10), pages 3615-3626, XP055229585, DE ISSN: 0014-2980, DOI: 10.1002/eji.201141700

SARA M MANGSBO ET AL: "ADC-1013, an agonistic CD40 antibody optimized for local immunotherapy of cancer", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 1, no. Suppl 1, 7 November 2013 (2013-11-07), page P42, XP021167252, ISSN: 2051-1426, DOI: 10.1186/2051-1426-1-S1-P42

David Bajor: "Abstract CT137: Combination of agonistic CD40 monoclonal antibody CP-870,893 and anti-CTLA-4 antibody tremelimumab in patients with metastatic melanoma", , 22 April 2015 (2015-04-22), XP055229369, Retrieved from the Internet:
URL:http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/15_Supplement/CT137.short?rss=1 [retrieved on 2015-11-18]

TOMOYASU UNO ET AL: "Eradication of established tumors in mice by a combination antibody-based therapy", NATURE MEDICINE, vol. 12, no. 6, 7 May 2006 (2006-05-07), pages 693-698, XP055123624, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/nm1405

R. H. VONDERHEIDE ET AL: "Agonistic CD40 Antibodies and Cancer Therapy", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 19, no. 5, 1 March 2013 (2013-03-01), pages 1035-1043, XP055218372, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2064

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

5 **1.** Kombinasjonsterapikit for å behandle en fast tumor hos et individ, omfattende (a) et antistoff eller en antigenbindende del derav, som spesifikt binder til CD40, og (b) et ytterligere immunoterapeutisk middel som er effektivt i behandling av kreft,

hvor i antistoffet eller den antigenbindende delen derav som spesifikt binder til CD40, omfatter følgende CDR-er

V _L CDR1: CTGSSSNIGAGYNVY	[SEQ ID NO:1];
V _L CDR2: GNINRPS	[SEQ ID NO:2];
V _L CDR3: CAAWDKSIISGLV	[SEQ ID NO:3];
V _H CDR1: GFTFSTYGMH	[SEQ ID NO:4];
V _H CDR2: GKGLEWLSYISGGSSYIFYADSVRGR	[SEQ ID NO:5]; og
V _H CDR3: CARILRGGSGMDL	[SEQ ID NO:6]

10 og hvor i det ytterligere immunoterapeutiske middelet er et anti-PD-1-antistoff som blokkerer interaksjonen mellom PD1 og PD-L1.

15 **2.** Kombinasjonsterapikitet ifølge krav 1, hvor i den faste tumoren er valgt fra gruppen bestående av et adenom, et blastom, et karsinom, en desmoid tumor, en desmoplastisk småcellet rundcellet tumor, en endokrin tumor, en kimcelletumor, et lymfom, et sarkom, en Wilms tumor, en lungetumor, en tykktarmstumor, en lymfetumor, en brysttumor og et melanom.

20 **3.** Kombinasjonsterapikit ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor i antistoffet eller den antigenbindende delen derav som spesifikt binder til CD40, omfatter eller består av et intakt antistoff.

25 **4.** Kombinasjonsterapikit ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvor i antistoffet eller den antigenbindende delen derav som spesifikt binder til CD40, omfatter eller består av et antigenbindende fragment valgt fra gruppen bestående av: et Fv-fragment og et Fab-lignende fragment.

5. Kombinasjonsterapikit anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor i antistoffet eller den antigenbindende delen derav er humant eller humanisert.

6. Kombinasjonsterapikit ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori antistoffet eller den antigenbindende delen derav som spesifikt binder til CD40, omfatter

- 5 (a) den variable regionen i lettkjeden ifølge SEQ ID NO: 7 og/eller den variable regionen i tungkjeden ifølge SEQ ID NO: 8;
- (b) den konstante regionen i lettkjeden ifølge SEQ ID NO: 11 og/eller den konstante regionen i tungkjeden ifølge SEQ ID NO: 12; eller
- 10 (c) lettkjeden ifølge SEQ ID NO: 7 pluss SEQ ID NO:11, og/eller tungkjeden ifølge SEQ ID NO: 8 pluss SEQ ID NO:12.

7. Kombinasjonsterapikit ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori anti-PD-1-antistoffet er valgt fra gruppen bestående av nivolumab, pembrolizumab, lambrolizumab og pidilizumab.

15

8. Antistoff, eller antigenbindende del derav, som spesifikt binder til CD40, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en fast tumor, hvori antistoffet eller den antigenbindende delen derav som spesifikt binder til CD40, omfatter følgende CDR-er

V _L CDR1: CTGSSSNIGAGYNVY	[SEQ ID NO:1];
V _L CDR2: GNINRPS	[SEQ ID NO:2];
V _L CDR3: CAAWDKSIISGLV	[SEQ ID NO:3];
V _H CDR1: GFTFSTYGMH	[SEQ ID NO:4];
V _H CDR2: GKGLEWLSYISGGSSYIFYADSVRGR	[SEQ ID NO:5]; og
V _H CDR3: CARILRGGSGMDL	[SEQ ID NO:6]

20

og hvori antistoffet eller den antigenbindende delen derav som spesifikt binder til CD40, er for anvendelse i kombinasjon med et ytterligere immunoterapeutisk middel som er effektivt i behandling av kreft, hvilket middel er et anti-PD-1-antistoff som blokkerer interaksjonen mellom PD1 og PD-L1.

25

9. Farmasøytisk sammensetning omfattende (a) et antistoff, eller en antigenbindende del derav, som spesifikt binder til CD40, og (b) et ytterligere immunoterapeutisk middel som er effektivt i behandling av kreft, hvilket middel er et anti-PD-1-antistoff som blokkerer interaksjonen mellom PD1 og PD-L1, hvori

antistoffet eller den antigenbindende delen derav som spesifikt binder til CD40, omfatter følgende CDR-er

V _L CDR1: CTGSSSNIGAGYNVY	[SEQ ID NO:1];
V _L CDR2: GNINRPS	[SEQ ID NO:2];
V _L CDR3: CAAWDKSIISGLV	[SEQ ID NO:3];
V _H CDR1: GFTFSTYGMH	[SEQ ID NO:4];
V _H CDR2: GKGLEWLSYISGGSSYIFYADSVRGR	[SEQ ID NO:5]; og
V _H CDR3: CARILRGGSGMDL	[SEQ ID NO:6].

5 **10.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, hvori antistoffet eller den antigenbindende delen derav er som definert i et hvilket som helst av kravene 3 til 6.

10 **11.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9 eller 10, hvori det ytterligere immunoterapeutiske middelet som er effektivt i behandling av kreft, er som definert i krav 7.