



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3186281 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 38/47 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.04.10
(86)	European Application Nr.	15760604.7
(86)	European Filing Date	2015.08.28
(87)	The European Application's Publication Date	2017.07.05
(30)	Priority	2014.08.28, US, 201462043351 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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Halozyne, Inc., 11388 Sorrento Valley Road, San Diego, CA 92121, USA
(72)	Inventor	ROSENGREN, Sanna, 150 Rodney Avenue, Encinitas, CA 92024, USA SHEPARD, H., Michael, 13225 Bavarian Drive, San Diego, CA 92129, USA THOMPSON, Curtis, B., 29 East F Street, Encinitas, CA 92024, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	COMBINATION THERAPY WITH A HYALURONAN-DEGRADING ENZYME AND AN IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR
------	-------	--

(56)	References Cited:	US-B1- 8 735 553, US-A1- 2012 020 951, US-A1- 2013 251 786 J. W. CHIU ET AL: "Advanced Pancreatic Cancer: Flourishing Novel Approaches in the Era of Biological Therapy", THE ONCOLOGIST, vol. 19, no. 9, 12 August 2014 (2014-08-12), pages 937-950, XP055214894, ISSN: 1083-7159, DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0131 PABLO SCODELLER: "Hyaluronidase and other Extracellular Matrix Degrading Enzymes for Cancer Therapy: New Uses and Nano-Formulations", JOURNAL OF CARCINOGENESIS & MUTAGENESIS, vol. 05, no. 04, 1 January 2014 (2014-01-01), XP055222389, DOI: 10.4172/2157-2518.1000178 M. K. CALLAHAN ET AL: "At the Bedside: CTLA-4- and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy", JOURNAL OF LEUKOCYTE BIOLOGY, vol. 94, no. 1, 1 July 2013 (2013-07-01), pages 41-53, XP055223891, US ISSN: 0741-5400, DOI: 10.1189/jlb.1212631
------	----------------------	---

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. Kombinasjon, omfattende:
en første sammensetning omfattende en hyaluronidase, hvor hyaluronidasen er
5 konjugert til en polymer eller er formulert for langsom frigivelse eller er kodet for i en vektor for avlevering til en tumor; og
en andre sammensetning omfattende en immun-checkpoint-inhibitor, hvor immun-checkpoint-inhibitoren er et anti-CTLA4-, anti-PD-1- eller anti-PD-L1-antistoff eller antigenbindende fragment derav.
10
2. Kombinasjon ifølge krav 1 for anvendelse ved behandling av kreft i et dyr, hvor dyret først blir eksponert for hyaluronidasen og deretter brakt i kontakt med immun-checkpoint-inhibitoren.
- 15 3. Immun-checkpoint-inhibitor for anvendelse ved behandling av en kreft i et individ, hvor:
individet er blitt behandlet med en hyaluronidase;
hvor hyaluronidasen er konjugert til en polymer eller formulert for vedvarende frigivelse, hvor immun-checkpoint-inhibitoren er et anti-CTLA4-, anti-PD-1- eller anti-
20 PD-L1-antistoff eller antigenbindende fragment derav.
4. Kombinasjon ifølge krav 1, kombinasjon for anvendelse ifølge krav 2 eller immune-checkpoint-inhibitor for anvendelse ifølge krav 3, hvor hyaluronidasen er en PH20 eller trunkert form derav som mangler et C-terminalt glykosylfosfatidylinositol
25 (GPI) bindingssted eller en del av GPI-bindingsstedet, hvorved PH20 er oppløselig.
5. Kombinasjon, kombinasjon for anvendelse eller immun-checkpoint-inhibitor for anvendelse ifølge krav 4, hvor:
hyaluronidasen er en C-terminal, trunkert PH20 valgt blant:
30 a) en sammenhengende sekvens av aminosyrer i SEKV ID NR: 217 som inneholder aminosyrer 36-464 i SEKV ID NR: 217 og refter opp til en C-terminal aminosyrerest, hvorved polypeptidet er C-terminalt trunkert slik at det ikke inkluderer den fulle lengden til polypeptidet hvis sekvens er angitt som aminosyrer 1-509 eller 36-509 i SEKV ID NR: 217; og
35 b) en sekvens av aminosyrer som har minst 85% sekvensidentitet med sekvensen av aminosyrer a) som er løselig og beholder hyaluronidaseaktivitet.

6. Kombinasjon, kombinasjon for anvendelse eller immun-checkpoint-inhibitor for anvendelse ifølge krav 4, hvor PH20 omfatter en sekvens av aminosyrer angitt i hvilken som helst av SEKV ID NR: 123-158, eller en sekvens av aminosyrer som utviser minst 85% sekvensidentitet med en sekvens av aminosyrer angitt i hvilken som helst av SEKV ID NR: 123-158 og beholder hyaluronidaseaktivitet.
7. Kombinasjon, kombinasjon for anvendelse eller immun-checkpoint-inhibitor for anvendelse ifølge krav 1-6, hvor polymeren er en polyalkylenglykol, dekstran, pullulan eller cellulose.
8. Kombinasjon, kombinasjon for anvendelse eller immun-checkpoint-inhibitor for anvendelse ifølge krav 7, hvor polyalkylenglykolen er valgt blant polyetylenglykol (PEG) eller metoksypolyetylenglykol (mPEG).
9. Kombinasjonen, kombinasjon for anvendelse eller immun-checkpoint-inhibitor for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor:
den hyaluronan-nedbrytende enzymblandingen inneholder mellom 0,1 µg/ml og 100 µg/ml, 1 µg/ml til 50 µg/ml eller 1 µg/ml til 20 µg/ml hyaluronan-nedbrytende enzym konjugert til en polymer; eller
den hyaluronan-nedbrytende enzymblandingen inneholder mellom 10 U/ml til 5000 U/ml, 50 U/ml til 4000 U/ml, 100 U/ml til 2000 U/ml, 300 U/ml til 2000 U/ml, 600 U/ml til 2000 U/ml eller 100 U/ml til 1000 U/ml hyaluronan-nedbrytende enzym som er konjugert til en polymer.
10. Kombinasjon, kombinasjon for anvendelse eller immun-checkpoint-inhibitor for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor immun-checkpoint-inhibitoren er et antigenbindende fragment.
11. Kombinasjon, kombinasjon for anvendelse eller immun-checkpoint-inhibitor for anvendelse ifølge krav 1-10, hvor immun-checkpoint-inhibitoren er et anti-PD-L1-antistoff eller antigenbindende fragment derav.
12. Kombinasjon, kombinasjon for anvendelse eller immun-checkpoint-inhibitor for anvendelse ifølge krav 1-10, hvor anti-immun-checkpoint proteinantistoffet er et anti-CTLA4-antistoff, derivat derav eller antigenbindende fragment derav, valgt blant:
a) Ipilimumab, et derivat derav eller et antigenbindende fragment derav, omfattende:

et tungkjede variabelt domene bestående av sekvensen av aminosyrer angitt i SEKV ID NR: 22 og et lettkjede variabelt domene bestående av sekvensen av aminosyrer angitt i SEKV ID NR: 24; eller

5 en variabel tungkjede bestående av en sekvens av aminosyrer som har en sekvensidentitet på minst 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97%, 98% eller 99% med tungkjeden som er angitt i SEKV ID NR: 22 og en variabel lettkjede bestående av en sekvens av aminosyrer som har en sekvensidentitet på minst 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% med lettkjeden som er angitt i SEKV ID NR: 24; og

10 b) Tremelimumab, et derivat derav eller et antigenbindende fragment derav, omfattende:

et tungkjede variabelt domene bestående av sekvensen av aminosyrer angitt i SEKV ID NR: 34 og et lettkjede variabelt domene bestående av sekvensen av aminosyrer angitt i SEKV ID NR: 36; og

15 en variabel tungkjede bestående av en sekvens av aminosyrer som har en sekvensidentitet på minst 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97%, 98% eller 99% med tungkjeden som er angitt i SEKV ID NR: 34 og en variabel lettkjede bestående av en sekvens av aminosyrer som har en sekvensidentitet på minst 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 20 95%, 96%, 97%, 98%, 99% med lettkjeden som er angitt i SEKV ID NR: 36.

13. Kombinasjon, kombinasjon for anvendelse eller immun-checkpoint-inhibitor for anvendelse ifølge krav 1-9, hvor anti-immun-checkpoint proteinantistoffet er et anti-
25 PD-1-antistoff, derivat derav eller antigenbindende fragment derav, valgt blant:

a) Nivolumab, et derivat derav eller et antigenbindende fragment derav, omfattende: et tungkjede variabelt domene bestående av sekvensen av aminosyrer angitt i SEKV ID NR: 54 og et lettkjede variabelt domene bestående av sekvensen av aminosyrer angitt i SEKV ID NR: 56; eller

30 en variabel tungkjede bestående av en sekvens av aminosyrer som har en sekvensidentitet på minst 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97%, 98% eller 99% med tungkjeden som er angitt i SEKV ID NR: 54 og en variabel lettkjede bestående av en sekvens av aminosyrer som har en sekvensidentitet på minst 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 35 95%, 96%, 97%, 98%, 99% med lettkjeden som er angitt i SEKV ID NR: 56;

b) MK-3475, et derivat derav eller et antigenbindende fragment derav, omfattende:

et tungkjede variabelt domene bestående av sekvensen av aminosyrer angitt i SEKV ID NR: 68 og et lettkjede variabelt domene bestående av sekvensen av aminosyrer angitt i SEKV ID NR: 70; eller

5 en variabel tungkjede bestående av en sekvens av aminosyrer som har en sekvensidentitet på minst 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97%, 98% eller 99% med tungkjeden som er angitt i SEKV ID NR: 68 og en variabel lettkjede bestående av en sekvens av aminosyrer som har en sekvensidentitet på minst 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% med lettkjeden som er angitt i SEKV ID NR: 70; og

10 c) Pidilizumab, et derivat derav eller et antigenbindende fragment derav, omfattende: et tungkjede variabelt domene bestående av sekvensen av aminosyrer angitt i SEKV ID NR: 82 og et lettkjede variabelt domene bestående av sekvensen av aminosyrer angitt i SEKV ID NR: 84; eller

15 en variabel tungkjede bestående av en sekvens av aminosyrer som har en sekvensidentitet på minst 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97%, 98% eller 99% med tungkjeden som er angitt i SEKV ID NR: 82 og en variabel lettkjede bestående av en sekvens av aminosyrer som har en sekvensidentitet på minst 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% med lettkjeden som er angitt i SEKV ID NR: 84.

20

14. Kombinasjonen, kombinasjon for anvendelse eller immun-checkpoint-inhibitor for anvendelse ifølge krav 1-9, hvor anti-immun-checkpoint- proteinantistoffet er et anti-PD-L1-antistoff, et derivat derav eller et antigenbindende fragment derav, valgt blant :

25 a) BMS-936559, et derivat derav eller et antigenbindende fragment derav, omfattende:

et tungkjede variabelt domene bestående av sekvensen av aminosyrer angitt i SEKV ID NR: 92 og et lettkjede variabelt domene bestående av sekvensen av aminosyrer angitt i SEKV ID NR: 94; eller

30 en variabel tungkjede bestående av en sekvens av aminosyrer som har en sekvensidentitet på minst 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97%, 98% eller 99% med tungkjeden som er angitt i SEKV ID NR: 92 og en variabel lettkjede bestående av en sekvens av aminosyrer som har en sekvensidentitet på minst 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% med lettkjeden som er angitt i SEKV ID NR : 94;

35

b) MEDI4736, et derivat derav eller et antigenbindende fragment derav, omfattende:

et tungkjede variabelt domene bestående av sekvensen av aminosyrer angitt i SEKV ID NR: 102 og et lettkjede variabelt domene bestående av sekvensen av aminosyrer angitt i SEKV ID NR: 104; eller

5 en variabel tungkjede bestående av en sekvens av aminosyrer som har en sekvensidentitet på minst 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97%, 98% eller 99% med tungkjeden som er angitt i SEKV ID NR: 102 og en variabel lettkjede bestående av en sekvens av aminosyrer som har en sekvensidentitet på minst 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% med lettkjeden som er angitt i SEKV ID NR : 104; og
10 c) MPDL3280A, et derivat derav eller et antigenbindende fragment derav, omfattende: et tungkjede variabelt domene bestående av sekvensen av aminosyrer som er angitt i SEKV ID NR: 114 og et lettkjede variabelt domene bestående av sekvensen av aminosyrer som er angitt i SEKV ID NR: 115; eller
15 en variabel tungkjede bestående av en sekvens av aminosyrer som har en sekvensidentitet på minst 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97%, 98% eller 99% med tungkjeden som er angitt i SEKV ID NR: 114 og en variabel lettkjede bestående av en sekvens av aminosyrer som har en sekvensidentitet på minst 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% med lettkjeden som er angitt i SEKV ID NR : 115.

20

15. Kombinasjon eller kombinasjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, som videre omfatter et glukokortikoid.

25

16. Kombinasjon eller kombinasjon for anvendelse ifølge krav 15, hvori glukokortikoidet er valgt blant kortisoner, deksametasoner, hydrokortisoner, metylprednisoloner, prednisoloner og prednisoner.

30

17. Kombinasjon eller kombinasjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-16, hvor hyaluronidasen og immun-checkpoint-inhibitoren er formulert for administrering ved den samme administreringsrute eller ved en annen administreringsrute.

35

18. Kombinasjon eller kombinasjon for anvendelse ifølge krav 17, hvor hyaluronidasen og immun-checkpoint-inhibitoren er formulert for systemisk administrering.

19. Kombinasjon eller kombinasjon for anvendelse ifølge krav 17, hvor hyaluronidasen og immun-checkpoint-inhibitoren er formulert for intravenøs administrering.

5 20. Kombinasjon eller kombinasjon for anvendelse ifølge krav 1-19, hvor dyret eksponeres for hyaluronidasen i opptil 48 timer før dyret eksponeres for immun-checkpoint-inhibitoren.

10 21. Kombinasjon, kombinasjon for anvendelse eller immun-checkpoint-inhibitor for anvendelse ifølge krav 1-20, hvor kreften er en tumor og tumoren er en fast tumor.

15 22. Kombinasjon, kombinasjon for anvendelse eller immun-checkpoint-inhibitor for anvendelse ifølge krav 21, hvor kreften er valgt blant bukspyttkjertelkreft, brystkreft, prostatakreft, blærekreft, gastrisk kreft, mesoteliom, NSCLC og tarmkreft.