



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3186283 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/30 (2006.01)
A61K 47/50 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/55 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.12.25
(86)	European Application Nr.	15753700.2
(86)	European Filing Date	2015.08.25
(87)	The European Application's Publication Date	2017.07.05
(30)	Priority	2014.08.29, EP, 14182778
(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
(73)	Proprietor	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits
(72)	Inventor	UMANA, Pablo, Felsenrainstrasse 28, CH-8832 Wollerau, Sveits KLEIN, Christian, Chruezacherweg 41, CH-8906 Bonstetten, Sveits NICOLINI, Valeria G., Sandfelsenstrasse 4, CH-8703 Erlenbach/ZH, Sveits
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	COMBINATION THERAPY OF TUMOR-TARGETED IL-2 VARIANT IMMUNOCYTOKINES AND ANTIBODIES AGAINST HUMAN PD-L1
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/077634 WO-A1-2012/107417 WO-A1-2012/146628 PRETTO FRANCESCA ET AL: "Pharmacotherapy of metastatic melanoma: Emerging trends and opportunities for a cure", PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, vol. 139, no. 3, 2013, pages 405-411, XP028688963, ISSN: 0163-7258, DOI: 10.1016/J.PHARMTHERA.2013.05.006

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. Svulstrettet IL-2-variant-immuncytokin i kombinasjon med et antistoff som bindes til human PD-L1, for anvendelse som kombinasjonsterapi til behandling av kreft, for anvendelse som kombinasjonsterapi til forebyggelse eller behandling av metastaser, for anvendelse som kombinasjonsterapi til behandling av inflammasjonssykdommer eller for anvendelse som kombinasjonsterapi til behandling eller forsinkning av progresjonen av en immunrelatert sykdom, som svulstimmunitet,

hvor det svulstrettede IL-2-variant-immuncytokinet som brukes i kombinasjonsterapien, er karakterisert ved at det omfatter

a) polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 84 og SEQ ID NO: 86 og SEQ ID NO: 88, eller

b) polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 108 og SEQ ID NO: 109 og SEQ ID NO: 110, eller

c) polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 79 og SEQ ID NO: 80 og SEQ ID NO: 81, eller

d) polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 124 og SEQ ID NO: 125 og SEQ ID NO: 126,

og antistoffet som bindes til human PD-L1 og brukes i kombinasjonsterapien, er karakterisert ved at det omfatter

a) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 89 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 92, eller

b) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 93, eller

c) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 94, eller

d) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 95, eller

e) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 96, eller

f) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 97, eller

g) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 98, eller

- h) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 99, eller
- i) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 100, eller
- j) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 101, eller
- k) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 102, eller
- l) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 103, eller
- m) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 104, eller
- n) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 105, eller
- o) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 106, eller
- p) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 91 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 107.

2. Det svulstrettede IL-2-variant-immuncytokinet i kombinasjon med et antistoff som bindes til human PD-L1, for anvendelse ifølge krav 1, til behandling av kreft.

3. Det svulstrettede IL-2-variant-immuncytokinet i kombinasjon med et antistoff som bindes til human PD-L1, for anvendelse ifølge krav 2, til behandling av brystkreft, lungekreft, tykktarmskreft, eggstokkreft, melanomkreft, blærekreft, nyrekreft, leverkreft, kreft i hode og hals, kolorektal kreft, melanom, bukspyttkjertelkreft, magekarsinom, kreft i spiserøret, mesoteliom, prostatakreft, leukemi, lymfomer, myelomer.

4. Det svulstrettede IL-2-variant-immuncytokinet i kombinasjon med et antistoff som bindes til human PD-L1, for anvendelse ifølge krav 1, til forebygging eller behandling av metastaser.

5. Det svulstrettede IL-2-variant-immuncytokinet i kombinasjon med et antistoff som bindes til human PD-L1, for anvendelse ifølge krav 1, til behandling av inflammasjonssykdommer.

6. Det svulstrettede IL-2-variant-immuncytokinet i kombinasjon med et

antistoff som bindes til human PD-L1, for anvendelse ifølge krav 1, til behandling eller forsinkning av progresjonen av en immunrelatert sykdom, som svulstimmunitet.

7. Svulstrettet IL-2-variant-immuncytokin i kombinasjon med et antistoff som bindes til human PD-L1, for anvendelse for å

i) hemme veksten av en svulst som uttrykker målet for immuncytokinet, og/eller

ii) forlenge median overlevelse og/eller totaloverlevelse hos pasienter med en svulst som uttrykker målet for immuncytokinet,

hvor målet presenteres på en svulstcelle eller i et svulstcellemiljø, hvor det svulstrettede IL-2-variant-immuncytokinet som brukes i kombinasjonsterapien, er karakterisert ved at det omfatter

a) polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 84 og SEQ ID NO: 86 og SEQ ID NO: 88, eller

b) polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 108 og SEQ ID NO: 109 og SEQ ID NO: 110, eller

c) polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 79 og SEQ ID NO: 80 og SEQ ID NO: 81, eller

d) polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 124 og SEQ ID NO: 125 og SEQ ID NO: 126,

og antistoffet som bindes til human PD-L1 og brukes i kombinasjonsterapien, er karakterisert ved at det omfatter

a) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 89 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 92, eller

b) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 93, eller

c) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 94, eller

d) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 95, eller

e) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 96, eller

f) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 97, eller

- g) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lett kjededomene VL i SEQ ID NO: 98, eller
- h) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lett kjededomene VL i SEQ ID NO: 99, eller
- i) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lett kjededomene VL i SEQ ID NO: 100, eller
- j) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lett kjededomene VL i SEQ ID NO: 101, eller
- k) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lett kjededomene VL i SEQ ID NO: 102, eller
- l) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lett kjededomene VL i SEQ ID NO: 103, eller
- m) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lett kjededomene VL i SEQ ID NO: 104, eller
- n) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lett kjededomene VL i SEQ ID NO: 105, eller
- o) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lett kjededomene VL i SEQ ID NO: 106, eller
- p) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 91 og et variabelt lett kjededomene VL i SEQ ID NO: 107.

8. Svulstrettet IL-2-variant-immuncytokin i kombinasjon med et antistoff som bindes til human PD-L1, for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 7, for å

- i) hemme veksten av en svulst som uttrykker CEA, og/eller
- ii) forlenge median overlevelse og/eller totaloverlevelse hos pasienter med en svulst som uttrykker CEA,

hvor det svulstrettede IL-2-variant-immuncytokinet er et karsinoembryonisk antigen(CEA)-rettet IL2-variant-immuncytokin, hvor det CEA-rettede IL2-variant-immuncytokinet administreres i kombinasjon med et antistoff som bindes til human PD-L1,

hvor det CEA-rettede IL-2-variant-immuncytokinet som brukes i kombinasjonsterapien, er karakterisert ved at det omfatter

- a) polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 84 og SEQ ID NO: 86 og SEQ ID NO: 88, eller

b) polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 108 og SEQ ID NO: 109 og SEQ ID NO: 110.

9. Svulstrettet IL-2-variant-immuncytokin i kombinasjon med et antistoff som bindes til human PD-L1, for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 7, for å

i) hemme veksten av en svulst som uttrykker FAP, og/eller

ii) forlenge median overlevelse og/eller totaloverlevelse hos pasienter med en svulst som uttrykker FAP,

hvor det svulstrettede IL-2-variant-immuncytokinet er et IL2-variant-immuncytokin rettet mot fibroblastaktiveringsprotein (FAP), hvor det FAP-rettede IL2-variant-immuncytokinet som brukes i kombinasjonsterapien, er karakterisert ved at det omfatter

a) polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 79 og SEQ ID NO: 80 og SEQ ID NO: 81, eller

b) polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 124 og SEQ ID NO: 125 og SEQ ID NO: 126.

10. Svulstrettet IL-2-variant-immuncytokin for anvendelse til behandling av en pasient som har en svulst som uttrykker karsinoembryonisk antigen (CEA) eller en svulst som er karakterisert ved at den uttrykker eller overuttrykker CEA, en pasient som har en svulst som uttrykker fibroblastaktiveringsprotein (FAP) eller en svulst som er karakterisert ved at den uttrykker eller overuttrykker FAP, eller en pasient som har en svulst forbundet med uttrykking eller overuttrykking av CEA eller FAP, og hvor immuncytokinet administreres i kombinasjon med et antistoff som bindes til human PD-L1,

hvor det svulstrettede IL-2-variant-immuncytokinet som brukes i kombinasjonsterapien, er karakterisert ved at det omfatter

a) polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 84 og SEQ ID NO: 86 og SEQ ID NO: 88, eller

b) polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 108 og SEQ ID NO: 109 og SEQ ID NO: 110, eller

c) polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 79 og SEQ ID NO: 80 og SEQ ID NO: 81, eller

d) polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 124 og SEQ ID NO: 125 og SEQ ID NO: 126,

og antistoffet som bindes til human PD-L1 og brukes i kombinasjonsterapien, er karakterisert ved at det omfatter

- a) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 89 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 92, eller
- b) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 93, eller
- c) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 94, eller
- d) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 95, eller
- e) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 96, eller
- f) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 97, eller
- g) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 98, eller
- h) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 99, eller
- i) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 100, eller
- j) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 101, eller
- k) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 102, eller
- l) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 103, eller
- m) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 104, eller
- n) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 105, eller
- o) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 90 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 106, eller
- p) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 91 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 107.

11. Det svulstrettede IL-2-variant-immuncytokinet i kombinasjon med et antistoff som bindes til human PD-L1, for anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene,

hvor det svulstrettede IL-2-variant-immuncytokinet som brukes i kombinasjonsterapien, er karakterisert ved at det omfatter polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 84 og SEQ ID NO: 86 og SEQ ID NO: 88, eller

polypeptidsekvensene i SEQ ID NO: 79 og SEQ ID NO: 80 og SEQ ID NO: 81, og hvor antistoffet som bindes til human PD-L1 og brukes i kombinasjonsterapien, er karakterisert ved at det omfatter

a) et variabelt tungkjededomene VH i SEQ ID NO: 89 og et variabelt lettkjededomene VL i SEQ ID NO: 92.

12. Det svulstrettede IL-2-variant-immuncytokinet i kombinasjon med et antistoff som bindes til human PD-L1, for anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, karakterisert ved at antistoffdelen av immuncytokinet og antistoffet tilhører human IgG1-underklasse eller human IgG4-underklasse.

13. Det svulstrettede IL-2-variant-immuncytokinet i kombinasjon med et antistoff som bindes til human PD-L1, for anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, karakterisert ved at antistoffene har redusert eller minimal effektorfunksjon.

14. Det svulstrettede IL-2-variant-immuncytokinet i kombinasjon med et antistoff som bindes til human PD-L1, for anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvor den minimale effektorfunksjonen skyldes en effektorløs Fc-mutasjon.

15. Det svulstrettede IL-2-variant-immuncytokinet i kombinasjon med et antistoff som bindes til human PD-L1, for anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvor den effektorløse Fc-mutasjonen er L234A/L235A eller L234A/L235A/P329G eller N297A eller D265A/N297A.