



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3212233 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.08.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.06.24
(86)	European Application Nr.	15856100.1
(86)	European Filing Date	2015.10.30
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.06
(30)	Priority	2014.10.31, US, 201462073634 P 2015.03.02, US, 201562127172 P 2015.07.14, US, 201562192133 P 2015.10.16, US, 201562242567 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
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Oncomed Pharmaceuticals, Inc., 800 Chesapeake Drive, Redwood City, CA 94063-4748, USA
(72)	Inventor	MURRIEL, Christopher Lamond, Oncomed Pharmaceuticals, INC.800 Chesapeake Drive, Redwood City, CA 94063, USA HOEY, Timothy Charles, 200 Darrell Road, HillsboroughCalifornia 94010, USA GURNEY, Austin L., 946 Diamond Street, San FranciscoCalifornia 94114, USA RODA, Julie Michelle, 1288 E. Hillsdale BoulevardApt. C319, Foster CityCalifornia 94404, USA SRIVASTAVA, Minu K., 1371 Kingfisher WayUnit 1, SunnyvaleCalifornia 94087, USA PARK, Inkyung, 825 Clara Drive, Palo AltoCalifornia 94303, USA DUPONT, Jakob, 1229 Cardigan Road, HillsboroughCalifornia 94010, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **COMBINATION THERAPY FOR TREATMENT OF DISEASE**

(56) References

Cited:

US-A1- 2012 245 151

US-A1- 2012 288 496

US-A1- 2013 164 295

US-A1- 2013 309 750

US-A1- 2014 206 853

P RIZZO ET AL: "Rational targeting of Notch signaling in cancer", ONCOGENE, vol. 27, no. 38, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 5124-5131, XP055132577, ISSN: 0950-9232, DOI: 10.1038/onc.2008.226

AUSTIN GURNEY ET AL: "Anti-DLL4, a cancer therapeutic with multiple mechanisms of action", VASCULAR CELL, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 3, no. 1, 10 August 2011 (2011-08-10) , page 18, XP021109746, ISSN: 2045-824X, DOI: 10.1186/2045-824X-3-18

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. Delta-lignende ligand 4 (DLL4) antagonististoff for anvendelse i en metode for å behandle kreft, hemme tumorvekst, styrke den antigenspesifikke hukommelsesresponsen til en svulst eller indusere aktivering eller styrke en vedvarende immunrespons mot en svulst, hvor fremgangsmåten omfatter administrering til et individ av en terapeutisk effektiv mengde av DLL4-antagonististoffet og en terapeutisk effektiv mengde av et andre middel, hvor det andre middelet er en immunkontrollpunktsinhibitor, og hvori immunkontrollpunktsinhibitoren er et antistoff som spesifikt binder PD-1 eller et antistoff som spesifikt binder PD-L1.
2. Delta-lignende ligand 4 (DLL4) -antagonististoff for anvendelse ifølge krav 1, hvor DLL4-antagonististoffet er;
- (i) et antistoff som omfatter en tungkjede CDR1 omfattende TAYYIH (SEKV ID NR: 1), en tungkjede CDR2 omfattende YISSYNGATNYNQKFKG (SEKV ID NR: 3), og en tungkjede CDR3 omfattende RDYDYDVGM DY (SEKV ID NR: 5), og en lettkjede CDR1 omfattende RASESVDNYGISFMK (SEKV ID NR: 6), en lettkjede CDR2 omfattende AASNQGS (SEKV ID NR: 7), og en lettkjede CDR3 omfattende QQSKEVPWTFGG (SEKV ID NR: 8); eller
- (ii) et antistoff som omfatter en variabel region i tungkjede omfattende SEKV ID NR: 10 og en variabel lettkjede region som omfatter SEKV ID NR: 12.
3. Delta-lignende ligand 4 (DLL4) antagonististoff for anvendelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor DLL4-antagonististoffet er et monoklonalt antistoff, et rekombinant antistoff, et kimært antistoff, et humanisert antistoff, et humant antistoff, et IgG 1-antistoff, et IgG2-antistoff, et IgG4-antistoff, et monospesifikt antistoff, et bispesifikt antistoff, et antistoffragment omfattende en antigenbindende region eller modifisert immunoglobulinmolekyl som omfatter et antigenbindende område.
4. Delta-lignende ligand 4 (DLL4) antagonististoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor DLL4-antagonististoffet er
- (i) et bispesifikt antistoff som omfatter:
- a) en første antigenbindende region som spesifikt binder humant VEGF, og
- b) en andre antigenbindende region som spesifikt binder humant DLL4,

hvor den første antigenbindende region omfatter en tungkjede CDR1 omfattende NYWMH (SEKV ID NR: 20), en tungkjede CDR2 omfattende DINPSNGRTSYKEKFKR (SEKV ID NR: 21), og en tungkjede CDR3 omfattende HYDDKYYPLMDY (SEKV ID NR: 22);

- 5 hvor det andre antigenbindende sted omfatter en tungkjede-CDR1 omfattende TAYYIH (SEKV. ID NR: 1), en tungkjede-CDR2 omfattende YISNYNRATNYNQKFKG (SEKV ID NR: 25), og en tungkjede CDR3 omfattende RDYDYDVGMDY (SEKV. ID NR: 5); og hvor både det første og andre antigenbindingssete omfatter en lettkjede CDR1 omfattende RASESVDNYGISFMK (SEKV ID NR: 6), en lettkjede CDR2 omfattende AASNQGS (SEKV ID NR: 7), og en lettkjede CDR3 omfattende QQSKEVPWTFGG (SEKV ID NR: 7): 8); eller
- 10 (ii) et bispesifikt antistoff som omfatter:
- a) en første tungkjede variabel region med SEKV ID NR: 30;
 - b) en andre tungkjede variabel region med SEKV ID NR: 29; og
 - 15 c) en første og en andre lettkjede variabel region med SEKV ID NR: 12.

5. Delta-lignende ligand 4 (DLL4) antagonististoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor anti-PD-1 antistoffet er pembrolizumab (KEYTRUDA; MK-3475), pidilizumab (CT-011) eller nivolumab (OPDIVO; BMS-936558 MDX-1106).

20

6. Delta-lignende ligand 4 (DLL4) antagonististoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor anti-PD-L1 antistoffet er atezolizumab (RG7446, MPDL3280A), durvalumab (MEDI4736) eller avelumab (MSB-0010718C).

25

7. Delta-lignende ligand 4 (DLL4) -antagonististoff for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kreft eller hemme tumorvekst ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor DLL4-antagonististoffet og immunsjekkpunktinhibitoren hemmer eller undertrykker aktiviteten til regulatorisk T-celler (Tregs) eller myeloidavlede suppressorceller (MDSC).

30

8. Delta-lignende ligand 4 (DLL4) antagonististoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor DLL4-antagonististoffet og immunkontrollinhibitorantagonisten forbedrer behandlingen av et individ som blir behandlet med en immunkontrollpunktsmodulator.

35

9. Delta-lignende ligand 4 (DLL4) antagonististoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor kreften/ svulsten er valgt fra gruppen bestående av

5 lungekreft, kreft i bukspyttkjertelen, brystkreft, tyktarmskreft, tykktarmskreft, melanom, gastrointestinal kreft, gastrisk kreft, nyrekreft, eggstokkreft, leverkreft, livmorhalskreft, nyrekreft, prostatakreft, kreft i skjoldbruskkjertelen, nevroblastom, glioma, glioblastom, glioblastoma multiforme, livmorhalskreft, magekreft, blærekreft, hode- og nakkekreft, og hepatoma.

10. Delta-lignende ligand 4 (DLL4) antagonististoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, som omfatter administrering av minst ett ytterligere terapeutisk middel.

10

11. Delta-lignende ligand 4 (DLL4) antagonististoff for anvendelse ifølge krav 10, hvor det minst ene ytterligere terapeutiske middelet er et kjemoterapeutisk middel.