



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3240801 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/7125 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/56 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.04.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.01.20
(86)	European Application Nr.	15876030.6
(86)	European Filing Date	2015.12.22
(87)	The European Application's Publication Date	2017.11.08
(30)	Priority	2014.12.31, US, 201462098568 P 2015.01.22, US, 201562106526 P 2015.02.19, US, 201562118165 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
(73)	Proprietor	Checkmate Pharmaceuticals, Inc., 1 Broadway, 14th Floor, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	KRIEG, Arthur, M., 49 Trowbridge Street Unit 3, Cambridge, MA 02138, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	COMBINATION TUMOR IMMUNOTHERAPY
(56)	References Cited:	WO-A2-2012/006634 WO-A2-03/024481 US-A1- 2012 251 494 US-A1- 2009 082 295 MASON K A ET AL: "Molecular targeting of toll-like receptor 9 with CpG oligodeoxynucleotides (ODN) for enhancement of tumor radioresponse", INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION: ONCOLOGY BIOLOGY PHYS, PERGAMON PRESS, USA, vol. 60, no. 1, 1 September 2004 (2004-09-01), page S346, XP004557674, ISSN: 0360-3016

KRUG ET AL.: 'Identification of CpG oligonucleotide sequences with high induction of IFN- α in plasmacytoid dendritic cells'. EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY vol. 31, no. 7, 01 July 2001, pages 2154 - 2163, XP002292085 DOI: 10.1002/1521-4141(200107)31:72154::AID-IMMU2154>3.0.CO;2-U

BUTT ET AL.: 'Immunosuppressive networks and checkpoints controlling antitumor immunity and their blockade in the development of cancer immunotherapeutics and vaccines'. ONCOGENE vol. 33, no. 38, 18 September 2013, pages 4623 - 4631, XP055257733 DOI: 10.1038/ONC.2013.432

KORTYLEWSKI ET AL.: 'In vivo delivery of siRNA to immune cells by conjugation to a TLR9 agonist enhances antitumor immune responses'. NATURE BIOTECHNOLOGY vol. 27, no. 10, 01 October 2009, pages 925 - 932, XP055460942 DOI: 10.1038/NBT.1564

HARTMANN EVELYN ET AL.: 'Identification and functional analysis of tumor-infiltrating plasmacytoid dendritic cells in head and neck cancer'. CANCER RESEARCH 01 OCT 2003, vol. 63, no. 19, 1 October 2003 (2003-10-01), pages 6478-6487, ISSN: 0008-5472

LABIDI-GALY SANA INTIDHAR ET AL.: 'Quantitative and functional alterations of plasmacytoid dendritic cells contribute to immune tolerance in ovarian cancer'. CANCER RESEARCH 15 AUG 2011, vol. 71, no. 16, 15 August 2011 (2011-08-15), pages 5423-5434, ISSN: 1538-7445

SISIRAK VANJA ET AL.: 'Impaired IFN- α production by plasmacytoid dendritic cells favors regulatory T-cell expansion that may contribute to breast cancer progression'. CANCER RESEARCH 15 OCT 2012, vol. 72, no. 20, 15 October 2012 (2012-10-15), pages 5188-5197, ISSN: 1538-7445

ZOU W ET AL.: 'Stromal-derived factor-1 in human tumors recruits and alters the function of plasmacytoid precursor dendritic cells'. NATURE MEDICINE DEC 2001, vol. 7, no. 12, December 2001 (2001-12), pages 1339-1346, ISSN: 1078-8956

KRUG A ET AL.: 'Identification of CpG oligonucleotide sequences with high induction of IFN- α /beta in plasmacytoid dendritic cells'. EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY JUL 2001, vol. 31, no. 7, July 2001 (2001-07), pages 2154-2163, ISSN: 0014-2980

WATKINS STEPHANIE K ET AL.: 'FOXO3 programs tumor-associated DCs to become tolerogenic in human and murine prostate cancer'. THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION APR 2011, vol. 121, no. 4, April 2011 (2011-04), pages 1361-1372, ISSN: 1558-8238

CONRAD CURDIN ET AL.: 'Plasmacytoid dendritic cells promote immunosuppression in ovarian cancer via ICOS costimulation of Foxp3(+) T-regulatory cells'. CANCER RESEARCH 15 OCT 2012, vol. 72, no. 20, 15 October 2012 (2012-10-15), pages 5240-5249, ISSN: 1538-7445

FAGET JULIEN ET AL.: 'ICOS-ligand expression on plasmacytoid dendritic cells supports breast cancer progression by promoting the accumulation of immunosuppressive CD4+ T cells'. CANCER RESEARCH 01 DEC 2012, vol. 72, no. 23, 1 December 2012 (2012-12-01), pages 6130-6141, ISSN: 1538-7445

BATES P J ET AL.: 'Antiproliferative activity of G-rich oligonucleotides correlates with protein binding'. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 10 SEP 1999, vol. 274, no. 37, 10 September 1999 (1999-09-10), pages 26369-26377, ISSN: 0021-9258

SHEN WEIYIN ET AL.: 'Antitumor mechanisms of oligodeoxynucleotides with CpG and polyG motifs in murine prostate cancer cells: decrease of NF-kappaB and AP-1 binding activities and induction of apoptosis'. ANTISENSE & NUCLEIC ACID DRUG DEVELOPMENT JUN 2002, vol. 12, no. 3, June 2002 (2002-06), pages 155-164, ISSN: 1087-2906

ROTHENFUSSER SIMON ET AL.: 'CpG-A and CpG-B oligonucleotides differentially enhance human peptide-specific primary and memory CD8+ T-cell responses in vitro'. BLOOD 15 MAR 2004, vol. 103, no. 6, 15 March 2004 (2004-03-15), pages 2162-2169, ISSN: 0006-4971

KATSUDA MASAHIRO ET AL.: 'Comparison of different classes of CpG-ODN in augmenting the generation of human epitope peptide-specific CTLs'. INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY NOV 2011, vol. 39, no. 5, November 2011 (2011-11), pages 1295-1302, ISSN: 1791-2423

- PENG GUANGYONG ET AL: "Toll-like receptor 8-mediated reversal of CD4+ regulatory T cell function.", SCIENCE (NEW YORK, N.Y.) 26 AUG 2005, vol. 309, no. 5739, 26 August 2005 (2005-08-26), pages 1380-1384, ISSN: 1095-9203
- HONDA KENYA ET AL: "Spatiotemporal regulation of MyD88-IRF-7 signalling for robust type-I interferon induction.", NATURE 21 APR 2005, vol. 434, no. 7036, 21 April 2005 (2005-04-21), pages 1035-1040, ISSN: 1476-4687
- GUIDUCCI CRISTIANA ET AL: "Properties regulating the nature of the plasmacytoid dendritic cell response to Toll-like receptor 9 activation.", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE 07 AUG 2006, vol. 203, no. 8, 7 August 2006 (2006-08-07), pages 1999-2008, ISSN: 0022-1007
- CHAN MEI PO ET AL: "DNase II-dependent DNA digestion is required for DNA sensing by TLR9.", NATURE COMMUNICATIONS 20 JAN 2015, vol. 6, 20 January 2015 (2015-01-20), page 5853, ISSN: 2041-1723
- ALCULUMBRE SOLANA G ET AL: "Diversification of human plasmacytoid predendritic cells in response to a single stimulus.", NATURE IMMUNOLOGY JAN 2018, vol. 19, no. 1, January 2018 (2018-01), pages 63-75, ISSN: 1529-2916
- MANGSBO SARA M ET AL: "Enhanced Tumor Eradication by Combining CTLA-4 or PD-1 Blockade With CpG Therapy", JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, US, vol. 33, no. 3, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 225-235, XP009144370, ISSN: 1524-9557
- STEFAN NIERKENS ET AL: "Route of Administration of the TLR9 Agonist CpG Critically Determines the Efficacy of Cancer Immunotherapy in Mice", PLOS ONE, vol. 4, no. 12, 1 January 2009 (2009-01-01), pages e8368-e8368, XP055042111, ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/journal.pone.0008368
- ASSAF A ET AL: "A threshold level of TLR9 mRNA predicts cellular responsiveness to CpG-ODN in haematological and non-haematological tumour cell lines", CELLULAR IMMUNOLOGY, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 259, no. 1, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 90-99, XP026459070, ISSN: 0008-8749 [retrieved on 2009-06-06]
- KIM Y H ET AL: "Phase I trial of a Toll-like receptor 9 agonist, PF-3512676 (CPG 7909), in patients with treatment-refractory, cutaneous T-cell lymphoma", JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, MOSBY, INC, US, vol. 63, no. 6, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 975-983, XP027499048, ISSN: 0190-9622, DOI: 10.1016/J.JAAD.2009.12.052 [retrieved on 2010-11-18]
- WONG R M ET AL: "TLR-9 signaling and TCR stimulation co-regulate CD8+ T cell-associated PD-1 expression", IMMUNOLOGY LETTERS, ELSEVIER BV, NL, vol. 127, no. 1, 2 December 2009 (2009-12-02), pages 60-67, XP026745618, ISSN: 0165-2478, DOI: 10.1016/J.IMLET.2009.09.002 [retrieved on 2009-09-12]
- LEMKE CAITLIN D ET AL: "Combination Lymphoma Immunotherapy Using Checkpoint Blockade and Intratumoral Virus-like Particles Containing CpG TLR9 Agonist - Abstract 3023", BLOOD, & 58TH ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; SAN DIEGO, CA, USA; DECEMBER 03 -06, 2016, vol. 128, no. 22, 2 December 2016 (2016-12-02), XP002771299,
- QI XU-FENG ET AL: "CpG oligodeoxynucleotide induces apoptosis and cell cycle arrest in A20 lymphoma cells via TLR9-mediated pathways", MOLECULAR IMMUNOLOGY, PERGAMON, GB, vol. 54, no. 3, 26 January 2013 (2013-01-26), pages 327-337, XP028998721, ISSN: 0161-5890, DOI: 10.1016/J.MOLIMM.2013.01.001

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. TLR9-agonist som er et CpG-DNA fra A-klassen og et antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder specifikt til PD-1, for anvendelse i en fremgangsmåte for
5 behandling av en kreftsvulst hos et individ,
hvor i CpG DNA-et fra A-klassen administreres i eller ved siden av svulsten; og
antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav som binder specifikt til PD-1 administreres systemisk.
- 10 2. CpG DNA fra A-klassen og et antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder specifikt til PD-1 for anvendelse ifølge krav 1, hvor i fremgangsmåten videre omfatter administrering av strålebehandling til individet, strålebehandlingen initieres før administrering av CpG DNA-et fra A-klassen.
- 15 3. CpG DNA fra A-klassen og et antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder specifikt til PD-1 for anvendelse ifølge krav 1 eller krav 2, videre ved å anvende et andre antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder specifikt til PD-L1.
- 20 4. CpG DNA fra A-klassen og et antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder specifikt til PD-1 for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor i CpG DNA-et fra A-klassen administreres før administrering av antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav som binder specifikt til PD-1, eller i det vesentlige på samme tid.
- 25 5. CpG-DNA fra A-klassen og et antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder specifikt til PD-1 for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor i CpG-DNA-et fra A-klassen og en ytterligere kontrollpunktinhibitor (CPI) administreres i eller ved siden av svulsten.
- 30 6. CpG DNA fra A-klassen og et antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder specifikt til PD-1 for anvendelse ifølge krav 5, hvor i det ytterligere CPI-et omfatter et andre antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder specifikt til PD-L1.
7. CpG DNA fra A-klassen og et antistoff eller antigenbindende fragment derav som

binder spesifikt til PD-1 for anvendelse, ifølge krav 5 eller krav 6, hvori CpG DNA-et fra A-klassen administreres før administrering av antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav som binder spesifikt til PD-1, CpG DNA-et fra A-klassen og antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav som binder spesifikt til PD-1 administreres i det vesentlige på samme tid, eller CpG DNA-et fra A-klassen administreres etter administrering av antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav som binder spesifikt til PD-1.

8. CpG DNA fra A-klassen og et antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder spesifikt til PD-1 for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori CpG-DNA-et fra A-klassen har sekvensen GGGGGGGGGGACGATCGTCGGGGGGGGG (SEQ ID NO: 82).

9. CpG DNA fra A-klassen og et antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder spesifikt til PD-1 for anvendelse, ifølge krav 8, hvori CpG DNA-et fra A-klassen formuleres som en viruslignende partikkel.

10. CpG-DNA fra A-klassen og et antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder spesifikt til PD-1 for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori kreftsvulsten er et lymfom eller en kreftsvulst av et vev eller organ valgt fra gruppen som består av hud, hode og hals, spiserør, mage, lever, tykktarm, endetarm, bukspyttkjertel, lunge, bryst, livmorhals, eggstokk, nyre, blære, prostata, skjoldbruskkjertel, hjerne, muskel og bein, fortrinnsvis melanom eller et lymfom.

11. CpG DNA fra A-klassen og et antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder spesifikt til PD-1 for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori kreftsvulsten er resistent mot et behandlingsregime omfattende administrering av antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav som binder spesifikt til PD-1 uten administrering av CpG DNA-et fra A-klassen.

12. CpG DNA fra A-klassen og et antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder spesifikt til PD-1 for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori individet er et menneske.