



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3283527 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.06.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.01.13
(86)	European Application Nr.	16718802.8
(86)	European Filing Date	2016.04.12
(87)	The European Application's Publication Date	2018.02.21
(30)	Priority	2015.04.13, US, 201562146766 P 2015.07.10, US, 201562190945 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	Five Prime Therapeutics, Inc., 111 Oyster Point Boulevard, South San Francisco, CA 94080, USA
(72)	Inventor	MASTELLER, Emma, Two Corporate Drive, South San Francisco, California 94080, USA BRENNAN, Thomas, Two Corporate Drive, South San Francisco, California 94080, USA BELLOVIN, David, Two Corporate Drive, South San Francisco, California 94080, USA BAKER, Kevin, Two Corporate Drive, South San Francisco, California 94080, USA WONG, Brian, Two Corporate Drive, South San Francisco, California 94080, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	COMBINATION THERAPY FOR CANCER
(56)	References Cited:	WO-A2-2011/140249 WO-A1-2014/036357 WO-A1-2013/132044 KNORR DAVID A ET AL: "Toxicity of an Fc-engineered anti-CD40 antibody is abrogated by intratumoral injection and results in durable antitumor immunity.", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 23 10 2018, vol. 115, no. 43, 23 October 2018 (2018-10-23), pages 11048-11053, XP002788203, ISSN: 1091-6490 WAGNER CARRIE ET AL: "Evaluation of serum biomarkers associated with radiographic

progression in methotrexate-naïve rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or golimumab", JOURNAL OF RHEUMATOLOGY, JOURNAL OF RHEUMATOLOGY PUBLISHING COMPANY, CA, vol. 40, no. 5, 30 April 2013 (2013-04-30) , pages 590-598, XP009510622, ISSN: 0315-162X, DOI: 10.3899/JRHEUM.120889

PATEL S ET AL: "Colony-stimulating factor-1 receptor inhibitors for the treatment of cancer and inflammatory disease", CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD.HILVERSUM, NL, vol. 9, no. 7, 1 January 2009 (2009-01-01) , pages 599 - 610, XP002570335, ISSN: 1568 -0266, DOI: 10.2174/156802609789007327

RICHARDS D M ET AL: "Immune cell activation by novel hexavalent C D40 agonist APG1233 compared to trimeric formats or agonistic anti -CD40 antibodies", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 69, 29 November 2016 (2016 -11-29), XP029843758, ISSN: 0959 -8049, DOI: 10.1016/S0959-8049(16)32893-3

Y. ZHU ET AL: "CSF1/CSF1R Blockade Rep rograms Tumor-Infiltrating Macrophages and Improves Response to T -cell Checkpoint Immunotherapy in Pancreatic Cancer Models", CANCER RESEARCH, vol. 74, no. 18, 31 July 2014 (2014 -07-31) , pages 5057 -5069, XP055242334, US ISSN: 0008 -5472, DOI: 10.1158/0008 -5472.CAN-13-3723

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. Anti-CSFIR-antistoff for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft hos et individ, fremgangsmåten omfattende administrering til individet av anti-CSFIR-antistoffet og minst ett immunstimulerende middel, hvori anti-CSFIR-antistoffet binder humant CSF1R og er valgt fra:

i) et antistoff omfattende en tungkjede omfattende sekvensen ifølge SEQ ID NO: 39 og en lettkjede omfattende sekvensen ifølge SEQ ID NO: 46;

ii) et antistoff omfattende en tungkjede omfattende en tungkjede (HC) CDR1 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 15, en HC CDR2 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 16, og en HC CDR3 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 17, og en lettkjede omfattende en lettkjede (LC) CDR1 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 18, en LC CDR2 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 19, og en LC CDR3 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 20; og

iii) et antistoff omfattende en tungkjede omfattende sekvensen ifølge SEQ ID NO: 53 og en lettkjede omfattende sekvensen ifølge SEQ ID NO: 60;

og hvori det minst ene immunstimulerende midlet omfatter et agonist-anti-CD40-antistoff.

2. Minst ett immunstimulerende middel for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft hos et individ, fremgangsmåten omfattende administrering til individet av det minst ene immunstimulerende midlet og et anti-CSFIR-antistoff, hvori anti-CSFIR-antistoffet binder humant CSF1R og er valgt fra:

i) et antistoff omfattende en tungkjede omfattende sekvensen ifølge SEQ ID NO: 39 og en lettkjede omfattende sekvensen ifølge SEQ ID NO: 46;

ii) et antistoff omfattende en tungkjede omfattende en tungkjede (HC) CDR1 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 15, en HC CDR2 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 16, og en HC CDR3 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 17, og en lettkjede omfattende en lettkjede (LC) CDR1 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 18, en LC CDR2 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 19, og en LC CDR3 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 20; og

iii) et antistoff omfattende en tungkjede omfattende sekvensen ifølge SEQ ID NO: 53 og en lett kjede omfattende sekvensen ifølge SEQ ID NO: 60;

5 og hvori det minst ene immunstimulerende midlet omfatter et agonist-anti-CD40-antistoff.

3. Sammensetning for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft, sammensetningen omfattende et anti-CSF1R-antistoff og minst ett immunstimulerende middel, hvori anti-CSF1R-antistoffet binder humant CSF1R og er valgt fra:

i) et antistoff omfattende en tungkjede omfattende sekvensen ifølge SEQ ID NO: 39 og en lett kjede omfattende sekvensen ifølge SEQ ID NO: 46;

15 ii) et antistoff omfattende en tungkjede omfattende en tungkjede (HC) CDR1 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 15, en HC CDR2 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 16, og en HC CDR3 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 17, og en lett kjede omfattende en lett kjede (LC) CDR1 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 18, en LC CDR2 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 19, og en LC CDR3
20 som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 20; og

iii) et antistoff omfattende en tungkjede omfattende sekvensen ifølge SEQ ID NO: 53 og en lett kjede omfattende sekvensen ifølge SEQ ID NO: 60;

25 og hvori det minst ene immunstimulerende midlet omfatter et agonist-anti-CD40-antistoff.

4. Anti-CSF1R-antistoffet for anvendelse ifølge krav 1, eller det minst ene immunstimulerende midlet for anvendelse ifølge krav 2, eller sammensetningen for
30 anvendelse ifølge krav 3, hvori det minst ene immunstimulerende midlet videre omfatter minst ett ytterligere immunstimulerende middel valgt blant midler som faller innenfor én eller flere av de følgende kategoriene:

35 a. en agonist av et immunstimulerende molekyl, inkludert et ko-stimulerende molekyl, slik som et immunstimulerende molekyl funnet på en T-celle eller NK-celle;

b. en antagonist av et immunhemmende molekyl, inkludert et ko-hemmende molekyl, slik som et immunstimulerende molekyl funnet på en T-celle eller NK-celle;

5 c. en antagonist av LAG-3, Galektin 1, Galektin 9, CEACAM-1, BTLA, CD25, CD69, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, B7-H3, B7-H4, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM1, TIM3, TIM4, ILT4, IL-6, IL-10, TGF β , VEGF, KIR, LAG-3, adenosin A2A-reseptor, PI3Kdelta eller IDO;

10 d. en agonist av B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD27, CD40, CD40L, DR3, CD28H, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, IFN α , STING, eller en toll-lignende reseptoragonist slik som en TLR2/4-agonist;

15 e. et middel som binder til et medlem av B7-familien av membranbundne proteiner slik som B7-1, B7-2, B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA), og B7-H6;

20 f. et middel som binder til et medlem av TNF-reseptorfamilien eller et ko-stimulerende eller ko-hemmende molekyl som binder til et medlem av TNF-reseptorfamilien slik som CD40, CD40L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, EDA1, EDA2, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DeR3, 25 HVEM, VEGL/TL1A, TRAMP/DR3, TNFR1, TNF β , TNFR2, TNF α , 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY eller NGF β ;

g. et middel som antagoniserer eller hemmer et cytokin som hemmer T-celleaktivering slik som IL-6, IL-10, TGF β , VEGF;

30 h. en agonist av et cytokin som stimulerer T-celleaktivering slik som IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 og IFN α ; og

i. en antagonist av et kjemokin, slik som CXCR2, CXCR4, CCR2 eller CCR4.

35 **5.** Anti-CSFIR-antistoffet for anvendelse, minst ett immunstimulerende middel for anvendelse, eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori agonist-anti-CD40-antistoffet omfatter CDR-ene til et antistoff valgt fra

CP-870,893; dacetuzumab; SEA-CD40; ADC-1013; RO7009789; og Chi Lob 7/4.

6. Anti-CSFIR-antistoffet for anvendelse, minst ett immunstimulerende middel for anvendelse eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori agonist-anti-CD40-antistoffet omfatter de tungkjede- og lettkjedevariable regionene til et antistoff valgt fra CP-870,893; dacetuzumab; SEA-CD40; ADC-1013; RO7009789; og Chi Lob 7/4.

7. Anti-CSFIR-antistoffet for anvendelse, minst ett immunstimulerende middel for anvendelse eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori agonist-anti-CD40-antistoffet er et antistoff valgt fra CP-870,893; dacetuzumab; SEA-CD40; ADC-1013; RO7009789; og Chi Lob 7/4.

8. Anti-CSFIR-antistoffet for anvendelse, av minst ett immunstimulerende middel for anvendelse eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori kreften er valgt fra ikke-småcellet lungekreft, melanom, plateepitelkarsinom i hode og hals, eggstokkreft, kreft i bukspyttkjertelen, nyrecellekarsinom, hepatocellulært karsinom, blærekreft, endometriekreft, Hodgkins lymfom, lungekreft, gliom, gioblastoma multiforme, tykktarmskreft, brystkreft, beinkreft, hudkreft, livmorkreft, magekreft, lymfom, lymfatisk leukemi, multiple myelomer, prostatakreft, mesoteliom og nyrekreft.

9. Anti-CSFIR-antistoffet for anvendelse, minst ett immunstimulerende middel for anvendelse eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori kreften er tilbakevendende eller progressiv etter en terapi valgt fra kirurgi, kjemoterapi, strålebehandling eller en kombinasjon derav.

10. Anti-CSFIR-antistoffet for anvendelse, minst ett immunstimulerende middel for anvendelse eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori anti-CSFIR-antistoffet blokkerer binding av CSF1 og/eller IL-34 til CSF1R og/eller hemmer ligandindusert CSF1R-fosforylering *in vitro*.

11. Anti-CSFIR-antistoffet for anvendelse, minst ett immunstimulerende middel for anvendelse eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori anti-CSFIR-antistoffet hemmer ligandindusert CSF1R-fosforylering *in vitro*.

12. Anti-CSFIR-antistoffet for anvendelse, minst ett immunstimulerende middel for anvendelse eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående

krav, hvori anti-CSFIR-antistoffet er et humanisert antistoff.

13. Anti-CSFIR-antistoffet for anvendelse, minst ett immunstimulerende middel for anvendelse eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori anti-CSFIR-antistoffet er valgt fra et Fab, et Fv, et scFv, et Fab' og et (Fab')₂.

14. Anti-CSFIR-antistoffet for anvendelse, minst ett immunstimulerende middel for anvendelse eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori i fremgangsmåten for behandling av kreft:

a) anti-CSFIR-antistoffet og agonist-anti-CD40-antistoffet administreres samtidig eller sekvensielt; eller

b) anti-CSFIR-antistoffet og agonist-anti-CD40-antistoffet administreres samtidig; eller

c) én eller flere doser av agonist-anti-CD40-antistoffet administreres før administrering av anti-CSFIR-antistoffet; eller

d) én eller flere doser av anti-CSFIR-antistoffet administreres før administrering av agonist-anti-CD40-antistoffet.

15. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 14, hvori hvert av anti-CSFIR-antistoffet og det minst ene immunstimulerende midlet hver er til stede i separate rom eller beholdere.

16. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 14, hvori anti-CSFIR-antistoffet og minst ett immunstimulerende middel blandes eller formuleres sammen.