



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3313441 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/39 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.04.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.02.21
(86)	European Application Nr.	16815351.8
(86)	European Filing Date	2016.06.24
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.02
(30)	Priority	2015.06.24, US, 201562184018 P 2015.11.02, US, 201562249546 P 2015.11.04, US, 201562250566 P 2015.12.04, US, 201562263307 P 2016.05.04, US, 201662331489 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; MD
(73)	Proprietor	Janssen Biotech, Inc., 800/850 Ridgeview Drive, Horsham, PA 19044, USA
(72)	Inventor	AHMADI, Tahamtan, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA CASNEUF, Tineke, Vu University Medical Center Dept. of Hematology Room Pk.x.076 De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, Nederland LOKHORST, Henk M., Vu University Medical Center Dept. of Hematology Room Pk.x.076 De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, Nederland MUTIS, Tuna, Vu University Medical Center Dept. of Hematology Room Pk.x.076 De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, Nederland SASSER, Amy, 119 Union Street, Doylestown, Pennsylvania 18901, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Postboks 1052 Hoff, 0218 OSLO, Norge

(54) Title **IMMUNE MODULATION AND TREATMENT OF SOLID TUMORS WITH ANTIBODIES THAT SPECIFICALLY BIND CD38**

(56) References

Cited:

WO-A1-2012/092612, US-A1- 2015 246 123, US-A1- 2015 125 447, US-A1- 2014 356 318, WO-A1-2014/068114, US-A1- 2009 148 449, WO-A2-2015/009726, WO-A2-2008/073160, US-A1- 2014 099 254,
BACHIREDDY ET AL.: 'Haematological Malignancies: at the Forefront of Immunotherapeutic Innovation' NATURE REVIEWS CANCER vol. 15, 01 April 2015, pages 201 - 215, XP055341031
NAJJAR ET AL.: 'Abstract P227: Accumulation of MDSC Subsets in Renal Cell Carcinoma Correlates with Grade and Progression Free Survival, and is Associated with Intratumoral Expression of IL -1 b, IL -8 and CXCL5' JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER vol. 2, 06 November 2014, pages 110 - 112, XP021202495

- J. KREJCIK ET AL: "Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma", BLOOD, vol. 128, no. 3, 24 May 2016 (2016-05-24), pages 384-394, XP055460007, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2015-12-687749
- JAKUB KREJCIK ET AL: "Immunomodulatory Effects and Adaptive Immune Response to Daratumumab in Multiple Myeloma", BLOOD, vol. 126, 3 December 2015 (2015-12-03), page 3037, XP055568280,
- JAMES E TALMADGE ET AL: "History of myeloid-derived suppressor cells", NATURE REVIEWS CANCER, vol. 13, no. 10, 24 September 2013 (2013-09-24), pages 739-752, XP055568927, DOI: doi: 10.1038/nrc3581
- CLAUDIA MAURI ET AL: "The expanding family of regulatory B cells", INTERNATIONAL IMMUNOLOGY, vol. 27, no. 10, 12 June 2015 (2015-06-12) , pages 479-486, XP055568703, ISSN: 0953-8178, DOI: 10.1093/intimm/dxv038
- DANIEL T. PATTON ET AL: "The PI3K p110[delta] Regulates Expression of CD38 on Regulatory T Cells", PLOS ONE, vol. 6, no. 3, 1 March 2011 (2011-03-01), page e17359, XP055568720, DOI: 10.1371/journal.pone.0017359
- SUZANNE L. TOPALIAN ET AL: "Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy", CANCER CELL, vol. 27, no. 4, 1 April 2015 (2015-04-01), pages 450-461, XP055372181, US ISSN: 1535-6108, DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001
- CHILLEMI A ET AL: "Anti-CD38 antibody therapy: windows of opportunity yielded by the functional characteristics of the target molecule", MOLECULAR MEDICINE, FEINSTEIN INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH, WASHINGTON, DC; US, vol. 19, no. 1, 1 May 2013 (2013-05-01), pages 99-108, XP002735274, ISSN: 1076-1551, DOI: 10.2119/MOLMED.2013.00009 [retrieved on 2013-04-17]
- YE ET AL.: 'Abstract P240: Treg Increases HepG2 Cell Growth by RANK-RANKL pathway' JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER vol. 2, 06 November 2014, pages 115 - 117, XP021202508
- M. DE WEERS ET AL: "Daratumumab, a Novel Therapeutic Human CD38 Monoclonal Antibody, Induces Killing of Multiple Myeloma and Other Hematological Tumors", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 186, no. 3, 27 December 2010 (2010-12-27), pages 1840-1848, XP055210884, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.1003032

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. Antistoff som spesifikt binder CD38, for anvendelse ved behandling av en pasient som har en fast svulst, omfattende VH fra SEQ ID NO: 4 og VL fra SEQ ID NO: 5, hvor antistoffet er av IgG1-isotype.
- 5 2. Antistoff som spesifikt binder CD38, for anvendelse ifølge krav 1, hvor antistoffet omfatter tungkjedet aminosyre fra SEQ ID NO: 12 og lett kjedet aminosyre fra SEQ ID NO: 13.
3. Antistoff som spesifikt binder CD38, for anvendelse ifølge krav 1 hvor antistoffet er av IgG1 κ -isotype.
- 10 4. Antistoff som spesifikt binder CD38, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor den faste svulst er et melanom, en lungekreftsykdom, en plateepitel ikke-småcellet lungekreftsykdom (NSCLC), en ikke-plateepitel NSCLC, en tykktarmskreftsykdom, en prostatakreftsykdom, en kastrasjonsresistent prostatakreftsykdom, en magekreftsykdom, en eggstokkreftsykdom, en gastrisk
15 kreftsykdom, en leverkreftsykdom, en kreftsykdom i bukspyttkjertelen, en kreftsykdom i skjoldbruskkjertelen, et plateepitelkarsinom i hode og hals, en kreftsykdom i spiserøret eller mage-tarmkanalen, en brystkreftsykdom, en egglederkreftsykdom, en hjernekreftsykdom, en kreftsykdom i urinrøret, en kreftsykdom i kjønnsorganene, en endometriose, en livmorhalskreftsykdom eller en
20 metastatisk lesjon av kreftsykdommen.
5. Antistoff som spesifikt binder CD38, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor den faste svulst mangler påvisbar CD38-ekspresjon.
6. Antistoff som spesifikt binder CD38, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor antistoffet som spesifikt binder CD38 utløser en
25 immunrespons i pasienten, hvor immunresponsen er en effektor-T-celle (Teff)-respons, hvor Teff-responsen medieres av CD8⁺-T-cellene, og hvor Teff-responsen er en økning i antallet CD8⁺-T-celler.
7. Antistoff som spesifikt binder CD38, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor antistoffet som spesifikt binder CD38, hemmer
30 funksjonen av en immunsuppressorcelle, hvor:

- a. immunsuppressorcellen er en regulatorisk T-celle (Treg), hvor nevnte Treg er en CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127^{dim}-T-celle, hvor nevnte Treg uttrykker CD38, hvor Treg-funksjonen hemmes ved å drepe nevnte Treg, og hvor drepingen av Treg medieres av antistoff-avhengig cellecytotoksitet (ADCC); eller
- 5 b. immunsuppressorcellen er en myeloid-avledet suppressorcelle (MDSC), hvor MDSC-en er en CD11b⁺HLADR⁻CD14⁻CD33⁺CD15⁺-celle, hvor CD11b⁺HLADR⁻CD14⁻CD33⁺CD15⁺-cellen uttrykker CD38, hvor MDSC-funksjonen hemmes ved å drepe MDSC-en, og hvor dreping av MDSC medieres av ADCC; eller
- c. immunsuppressorcellen er en regulatorisk B-celle (Breg), hvor Breg er en
10 CD19⁺CD24⁺CD38⁺-celle, hvor Breg-funksjonen hemmes ved å drepe Breg-en, og hvor dreping av Breg medieres av ADCC; eller
- d. immunsuppressorcellen holder til i perifert blod.
8. Antistoff som spesifikt binder CD38, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor antistoffet som spesifikt binder CD38 administreres i
15 kombinasjon med et andre terapeutisk middel, så som hvor det andre terapeutiske middel er et kjemoterapeutisk middel, en målrettet anti-kreft-terapi, et standard legemiddel for behandling av fast svulst, eller en immunkontrollpunkthemmer.
9. Antistoff som spesifikt binder CD38, for anvendelse ifølge krav 8, hvor immunkontrollpunkthemmeren er et anti-PD-1-antistoff, et anti-PD-L1-antistoff, et
20 anti-PD-L2-antistoff, et anti-LAG3-antistoff, et anti-TIM3-antistoff eller et anti-CTLA-4-antistoff.
10. Antistoff som spesifikt binder, CD38 for anvendelse ifølge krav 9, hvor:
- a. immunkontrollpunkthemmeren er et anti-PD-1-antistoff, valgfritt hvor anti-PD-1-antistoffet omfatter:
- 25 i. VH fra SEQ ID NO: 22 og VL fra SEQ ID NO: 23;
- ii. VH fra SEQ ID NO: 24 og VL fra SEQ ID NO: 25;
- iii. VH fra SEQ ID NO: 32 og VL fra SEQ ID NO: 33; eller

- iv. VH fra SEQ ID NO: 34 og VL fra SEQ ID NO:35; eller
- b. immunkontrollpunkthemmeren er et anti-PD-L1-antistoff, valgfritt hvor anti-PD-L1-antistoffet omfatter:
 - i. VH fra SEQ ID NO: 26 og VL fra SEQ ID NO: 27;
 - 5 ii. VH fra SEQ ID NO: 28 og VL fra SEQ ID NO: 29; eller
 - iii. VH fra SEQ ID NO: 30 og VL fra SEQ ID NO: 31; eller
- c. immunkontrollpunkthemmeren er et anti-PD-L2-antistoff; eller
- d. immunkontrollpunkthemmeren er et anti-LAG3-antistoff; eller
- e. immunkontrollpunkthemmeren er et anti-TIM-3-antistoff; valgfritt hvor anti-10 TIM-3-antistoffet omfatter:
 - i. VH fra SEQ ID NO: 36 og VL fra SEQ ID NO: 37; eller
 - ii. VH fra SEQ ID NO: 38 og VL fra SEQ ID NO: 39.
- 11. Antistoff som spesifikt binder CD38, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 8-10, hvor det andre terapeutiske middel administreres samtidig,15 sekvensielt eller atskilt.
- 12. Antistoff som spesifikt binder CD38, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor antistoffet som spesifikt binder CD38 administreres parentalt ved intravenøs infusjon eller bolusinjeksjon, intramuskulært, subkutant eller intraperitonealt.
- 20 13. Antistoff som spesifikt binder CD38, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor antistoffet som spesifikt binder CD38 administreres intravenøst.
- 14. Antistoff som spesifikt binder CD38 for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor antistoffet som spesifikt binder CD38 administreres25 subkutant.

15. Antistoff som spesifikt binder CD38, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, hvor:

- a. pasienten behandles eller er blitt behandlet med stråleterapi; og/eller
- b. pasienten har hatt eller skal gjennomgå operasjon.