



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3355919 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

C07K 16/22 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.03.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.12.07
(86)	European Application Nr.	16778750.6
(86)	European Filing Date	2016.09.30
(87)	The European Application's Publication Date	2018.08.08
(30)	Priority	2015.10.02, GB, 201517531 2016.04.29, GB, 201607801
(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	Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Sanderring 2, 97070 Würzburg, Tyskland
(72)	Inventor	WISCHHUSEN, Jörg, Leutfresserweg 14a, 97082 Würzburg, Tyskland HAAKE, Markus, 97230 Estenfeld, Tyskland DUMMER, Reinhard, Krähbühlstraße 78, 8044 Zürich, Sveits MEHLING, Matthias, Schauenburgerstraße 14, 4052 Basel, Sveits SCHÄFER, Tina, 97204 Höchberg, Tyskland SELLE, Martina, 78315 Radolfzell am Bodensee, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **COMBINATION THERAPY USING INHIBITORS OF HUMAN GROWTH AND DIFFERENTIATION FACTOR 15 (GDF-15) AND IMMUNE CHECKPOINT BLOCKERS**

(56) References
Cited:

WO-A1-2015/144855

Ping Yu ET AL: "Tumor-infiltrating T lymphocytes: friends or foes?", Laboratory Investigation, vol. 86, no. 3, 30 January 2006 (2006-01-30), pages 231-245, XP55712391, The United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. ISSN: 0023-6837, DOI: 10.1038/labinvest.3700389
Sine Hadrup ET AL: "Effector CD4 and CD8 T Cells and Their Role in the Tumor Microenvironment", CANCER MICROENVIRONMENT, vol. 6, no. 2, 16 December 2012 (2012-12-16), pages 123-133, XP055712388, NL ISSN: 1875-2292, DOI: 10.1007/s12307-012-0127-6
HAIQING PENG ET AL: "Growth and differentiation factor 15 regulates PD-L1 expression in glioblastoma", CANCER MANAGEMENT AND RESEARCH, vol. Volume 11, 1 April 2019 (2019-04-01), pages 2653-2661, XP055712392, DOI: 10.2147/CMAR.S192095
ADKINS CHRIS E ET AL: "A novel preclinical method to quantitatively evaluate early-stage metastatic events at the murine blood-brain barrier.", CANCER PREVENTION RESEARCH (PHILADELPHIA, PA.) JAN 2015, vol. 8, no. 1, January 2015 (2015-01), pages 68-76, XP002765097, ISSN: 1940-6215

- Kerima Maasho ET AL: "Cutting Edge: NKG2D Is a Costimulatory Receptor for Human Naive CD8 + T Cells", *The Journal of Immunology*, vol. 174, no. 8, 15 April 2005 (2005-04-15), pages 4480-4484, XP55712379, US ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.174.8.4480
- DANIEL S. CHEN ET AL: "Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle", *IMMUNITY*, vol. 39, no. 1, 1 July 2013 (2013-07-01), pages 1-10, XP055593768, AMSTERDAM, NL ISSN: 1074-7613, DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
- ARTZ ANNETTE ET AL: "GDF-15 inhibits integrin activation and mouse neutrophil recruitment through the ALK-5/TGF- β RII heterodimer.", *BLOOD* 28 JUL 2016, vol. 128, no. 4, 28 July 2016 (2016-07-28), pages 529-541, XP002765094, ISSN: 1528-0020
- GEORGINA V LONG ET AL: "Epcadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study", *THE LANCET ONCOLOGY*, vol. 20, no. 8, 1 August 2019 (2019-08-01), pages 1083-1097, XP55712377, AMSTERDAM, NL ISSN: 1470-2045, DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30274-8
- DANIEL S. CHEN ET AL: "Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point", *NATURE*, vol. 541, no. 7637, 1 January 2017 (2017-01-01), pages 321-330, XP055674543, London ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature21349
- S. L. TOPALIAN ET AL: "Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab", *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, vol. 32, no. 10, 3 March 2014 (2014-03-03), pages 1020-1030, XP055218601, US ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0105
- NEUZILLET CINDY ET AL: "Targeting the TGF β pathway for cancer therapy.", *PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* MAR 2015, vol. 147, March 2015 (2015-03), pages 22-31, XP002765095, ISSN: 1879-016X
- SUCHARD SUZANNE J ET AL: "A monovalent anti-human CD28 domain antibody antagonist: preclinical efficacy and safety.", *JOURNAL OF IMMUNOLOGY (BALTIMORE, MD. : 1950)* 1 NOV 2013, vol. 191, no. 9, 1 November 2013 (2013-11-01), pages 4599-4610, XP002765099, ISSN: 1550-6606
- LINDA YANG ET AL: "Gfral is the receptor for GDF15 and is required for the anti-obesity effects of the ligand (includes Online methods and supplementary information)", *NATURE MED ADVANCE ONLINE PUBLICATION*, 28 August 2017 (2017-08-28), pages 1-9+12PP, XP055427403,
- KEMPF TIBOR ET AL: "GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice.", *NATURE MEDICINE* MAY 2011, vol. 17, no. 5, May 2011 (2011-05), pages 581-588, XP002770366, ISSN: 1546-170X
- PAUL C. TUMEH ET AL: "PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance", *NATURE*, vol. 515, no. 7528, 27 November 2014 (2014-11-27), pages 568-571, XP055247294, London ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature13954
- HERBERTZ STEPHAN ET AL: "Clinical development of galunisertib (LY2157299 monohydrate), a small molecule inhibitor of transforming growth factor-beta signaling pathway.", *DRUG DESIGN, DEVELOPMENT AND THERAPY* 2015, vol. 9, 10 August 2015 (2015-08-10), pages 4479-4499, XP002765096, ISSN: 1177-8881
- JERBY-ARNON LIVNAT ET AL: "A Cancer Cell Program Promotes T Cell Exclusion and Resistance to Checkpoint Blockade", *CELL, ELSEVIER*, AMSTERDAM, NL, vol. 175, no. 4, 1 November 2018 (2018-11-01), page 984, XP085522248, ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/J.CELL.2018.09.006
- Jer-Yuan Hsu ET AL: "Non-homeostatic body weight regulation through a brainstem-restricted receptor for GDF15 (Includes methods)", *Nature*, 1 January 2017 (2017-01-01), pages 1-5+18PP, XP055427571, DOI: 10.1038/nature24042 Retrieved from the Internet: URL:<http://www.nature.com/articles/nature24042.pdf> [retrieved on 2017-11-22]
- YOON J -H ET AL: "Activin receptor-like kinase5 inhibition suppresses mouse melanoma by ubiquitin degradation of Smad4, thereby derepressing eomesodermin in cytotoxic T lymphocytes", *EMBO MOLECULAR MEDICINE* 2013 WILEY-BLACKWELL PUBLISHING LTD GBR, vol. 5, no. 11, November 2013 (2013-11), pages 1720-1739, XP002765098, ISSN: 1757-4676
- Kevin B. Walsh ET AL: "NKG2D Receptor Signaling Enhances Cytolytic Activity by Virus-Specific CD8+ T Cells: Evidence for a Protective Role in Virus-Induced Encephalitis", *Journal of Virology*, vol. 82, no. 6, 26 December 2007 (2007-12-26), pages 3031-3044, XP55712385, US ISSN: 0022-538X, DOI: 10.1128/JVI.02033-07

TSUI KE-HUNG ET AL: "Growth differentiation factor-15: a p53- and demethylation-upregulating gene represses cell proliferation, invasion, and tumorigenesis in bladder carcinoma cells.", SCIENTIFIC REPORTS 2015, vol. 5, 7 August 2015 (2015-08-07), page 12870, XP002765093, ISSN: 2045-2322

STEFANI SPRANGER ET AL: "Tumor-intrinsic oncogene pathways mediating immune avoidance", ONCOIMMUNOLOGY, vol. 5, no. 3, 31 August 2015 (2015-08-31) , page e1086862, XP055712371, DOI: 10.1080/2162402X.2015.1086862

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. En hGDF-15-hemmer for bruk i en fremgangsmåte for kreftimmunterapi, hvor fremgangsmåten er en fremgangsmåte for å behandle en fast kreftsykdom i kombinasjon med en immunsjekkpunktblokker hos en menneskelig pasient, hvori hGDF-15-hemmeren skal administreres til den menneskelige pasienten, hvori hGDF-15-hemmeren er et monoklonalt antistoff som er i stand til å binde seg til hGDF-15, eller en hGDF-15-bindende del derav, og hvori immunsjekkpunktblokkeren er valgt fra én eller flere av følgende gruppe bestående av:

- i) en inhibitor av human PD-1, inhibitoren er et monoklonalt antistoff som er i stand til å binde til humant PD-1, eller en del derav binder til humant PD-1; og
- ii) en inhibitor av human PD-L1, inhibitoren er et monoklonalt antistoff som er i stand til å binde til human PD-L1, eller en del derav binder til human PD-L1.

2. hGDF-15-hemmeren for bruk ifølge krav 1, hvori pasienten er en pasient som har et hGDF-15-serumnivå på minst 1,2 ng/ml før start av administrering av hGDF-15-hemmeren, hvori pasienten er fortrinnsvis en pasient som har et hGDF-15-serumnivå på minst 1,5 ng/ml før start av administrering av hGDF-15-hemmeren, og hvor pasienten mer foretrukket er en pasient som har et hGDF-15-serumnivå på ca. minst 1,8 ng/ml før start av administrering av hGDF-15-hemmeren;

og/eller hvor kreften er valgt fra gruppen bestående av melanom, tykktarmskreft, prostatakreft, hode- og halskreft, urotelkreft, magekreft, kreft i bukspyttkjertelen, leverkreft, testikkelkreft, eggstokkreft, endometriekreft, livmorhalskreft, hjernekreft, brystkreft, magekreft, nyrecellekarsinom, Ewings sarkom, ikke-småcellet lungekreft og småcellet lungekreft, hvor kreften fortrinnsvis velges fra gruppen bestående av melanom, tykktarmskreft, prostatakreft, hode- og nakkekreft, urotelkreft, magekreft, bukspyttkjertelkreft, leverkreft, testikkelkreft, eggstokkreft, endometriekreft og livmorhalskreft, og hvor kreften mer foretrukket velges fra gruppen som består av melanom, tykktarmskreft, prostatakreft, hode- og nakkekreft, urotelkreft og magekreft;
og/eller hvor kreften er valgt fra gruppen bestående av melanom, oralt plateepitelkarsinom, kolorektal kreft og prostatakreft.

3. hGDF-15-hemmeren for bruk ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori inhibitoren er et monoklonalt antistoff som er i stand til å binde til hGDF-15, eller en hGDF-15-bindende del derav, hvori

- (i) bindingen er binding til en konformasjons- eller diskontinuerlig epitop på hGDF-15, og hvor den konformasjons- eller diskontinuerlige epitopen er omfattet av aminosyresekvensene til SEKV ID NR: 25 og SEKV ID NR: 26, og/eller hvori
- (ii) antistoffet eller den hGDF-15-bindende delen derav omfatter et tungkjede variabelt domene som omfatter en CDR1-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 3, en CDR2-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 4 og en CDR3-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 5, og hvori antistoffet eller den hGDF-15-bindende delen derav omfatter et lett kjede variabelt domene som omfatter en CDR1-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 6, en CDR2-region som omfatter aminosyresekvensen ser-ala-ser og en CDR3-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 7.

4. hGDF-15-hemmeren for bruk ifølge hvilket som helst av de foregående kravene,

hvor i fremgangsmåten er en fremgangsmåte for behandling av kreftmetastaser, og/eller
 hvor i hGDF-15-hemmeren øker prosentandelen av CD8⁺T-celler i kreften ved å øke adhesjonen til CD8⁺T-celler til endotelceller og øker derved inntreden av CD8⁺T-celler fra blodet strømmer inn i kreften.

5. En sammensetning omfattende en hGDF-15-hemmer og en immunkontrollpunktblokker, hvor i hGDF-15-hemmeren er et monoklonalt antistoff som er i stand til å binde til hGDF-15, eller en hGDF-15-bindende del derav, og hvor i immunkontrollpunktblokkeren er valgt fra en eller flere av følgende gruppe bestående av:

- i) en inhibitor av human PD-1, inhibitoren er et monoklonalt antistoff som er i stand til å binde til humant PD-1, eller en del derav binder til humant PD-1; og
- ii) en inhibitor av human PD-L1, inhibitoren er et monoklonalt antistoff som er i stand til å binde til human PD-L1, eller en del derav binder til human PD-L1.

6. Sammensetningen ifølge krav 5, for bruk i medisin.

7. Et sett som omfatter en hGDF-15-hemmer og minst én immunsjekkpunktblokker, hvor i hGDF-15-hemmeren er et monoklonalt antistoff som er i stand til å binde seg til hGDF-15, eller en hGDF-15-bindende del derav, og hvor i immunsjekkpunktblokkeren er valgt fra en eller flere av følgende grupper bestående av:

- i) en inhibitor av human PD-1, inhibitoren er et monoklonalt antistoff som er i stand til å binde til humant PD-1, eller en del derav binder til humant PD-1; og
- ii) en inhibitor av human PD-L1, inhibitoren er et monoklonalt antistoff som er i stand til å binde til human PD-L1, eller en del derav binder til human PD-L1.

8. Settet ifølge krav 7, hvor i hGDF-15-hemmeren og én eller flere eller alle immunsjekkpunktblokkere er inneholdt i separate beholdere eller i en enkelt beholder.

9. Sammensetningen for bruk i medisin ifølge krav 6, eller et sett ifølge krav 7 eller 8, for bruk i en fremgangsmåte for behandling av en fast kreft, hvor i fremgangsmåten fortrinnsvis er en fremgangsmåte for kreftimmunterapi og hvor kreften fortrinnsvis er som definert i krav 2.

10. hGDF-15-hemmeren for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, hvor i bruken er en bruk i kombinasjon med polyinosin:polycytidylsyre, hvor i kombinasjonen er en kombinasjon med polyinosin:polycytidylsyre.

11. hGDF-15-hemmeren for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-4 og 10, hvor i bruken er en bruk i kombinasjon med et immunstimulerende anti-humanCD40-antistoff, fortrinnsvis et immunstimulerende monoklonalt anti-humanCD40-antistoff.

12. Et kombinasjonsprodukt som omfatter en hGDF-15-hemmer og ett av følgende:

- a) polyinosin:polycytidylsyre;
- b) et immunstimulerende anti-humanCD40-antistoff, fortrinnsvis et immunstimulerende monoklonalt anti-humanCD40-antistoff; eller
- c) polyinosin:polycytidylsyre og et immunstimulerende anti-humanCD40-antistoff, fortrinnsvis et immunstimulerende monoklonalt anti-humanCD40-antistoff,

for bruk i en fremgangsmåte for behandling av en fast kreft hos en menneskelig pasient, hvor i kombinasjonen eventuelt omfatter en immunkontrollpunktblokker, og hvor i

inhibitoren er et monoklonalt antistoff som er i stand til å binde til hGDF-15, eller en hGDF-15-bindende del derav.