



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3496743 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/50 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 9/78 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.04.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.02.09
(86)	European Application Nr.	17840420.8
(86)	European Filing Date	2017.09.08
(87)	The European Application's Publication Date	2019.06.19
(30)	Priority	2016.08.08, US, 201662372092 P 2017.06.23, US, 201762524286 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	AERase, Inc., 901 S. Mopac Expressway Barton Oaks Plaza One, Suite 250, Austin, TX 78746, USA
(72)	Inventor	LOWE, David, 8524 Parismina Lane, Austin, TX 78735, USA ROWLINSON, Scott, W., 700 Grey Fox Court, Austin, TX 78746, USA ALTERS, Susan, 3372 Kipling Street, Palo Alto, CA 94306, USA AGNELLO, Giulia, 203 W. 39th StreetApt. 305, Austin, TX 78751-5023, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CANCER WITH ARGININE DEPLETION AND IMMUNO ONCOLOGY AGENTS
(56)	References Cited:	US-A1- 2012 177 628 US-A1- 2016 161 485 WO-A2-2015/164743 WO-A1-2016/033555 WO-A2-2012/061015

Giulia Agnello ET AL: "Abstract 3964: Reducing systemic arginine with arginase (AEB1102) therapy does not suppress the immune response induced by anti-PD-1 and anti-PD-L1, and exerts an additive anti-tumor and synergistic survival benefit | Cancer Research", Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017; 2017 Apr 1-5; Washington, DC. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2017;77(13 Suppl): Abstract nr 3964, 1 April 2017 (2017-04-01), XP055661525, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2017-3964 Retrieved from the Internet: URL:https://cancerres.aacrjournals.org/content/77/13_Supplement/3964 [retrieved on 2020-01-24]

KRISTIN J. LASTWIKA ET AL: "Control of PD-L1 Expression by Oncogenic Activation of the AKT-mTOR Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer", CANCER RESEARCH, vol. 76, no. 2, 4 December 2015 (2015-12-04), pages 227-238, XP055600222, US ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3362

MELISSA M PHILLIPS ET AL: "+ Targeting Arginine-Dependent Cancers with Arginine-Degrading Enzymes: Opportunities and Challenges", CANCER RES TREAT, vol. 45, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 251-262, XP055477608, DOI: 10.4143/crt.2013.45.4.251

CASEY AGER ET AL: "31st Annual Meeting and Associated Programs of the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC 2016): part two", ILLIAJOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF C, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 4, no. 1, 16 November 2016 (2016-11-16), pages 107-221, XP021241441, DOI: 10.1186/S40425-016-0173-6

VIRGINIA A. PEDICORD ET AL: "Friends Not Foes: CTLA-4 Blockade and mTOR Inhibition Cooperate during CD8 + T Cell Priming To Promote Memory Formation and Metabolic Readiness", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 194, no. 5, 26 January 2015 (2015-01-26), pages 2089-2098, XP055384632, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.1402390

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. Farmasøytisk sammensetning som omfatter et humant arginase I-enzym som omfatter en koboltkofaktor og et immunonkologisk middel for anvendelse i en fremgangsmåte for å hemme tumorvekst hos et individ, hvori det immunonkologiske midlet er valgt fra gruppen som består av et antistoff mot PD-L1, et antistoff mot PD-L1, et antistoff mot OX40 og et antistoff mot OX40L.
2. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, der tumoren omfatter argininauksotrofe tumorceller, fortrinnsvis hvori tumoren viser redusert eller hemmet uttrykking av argininosuksinatsyntetase, ornitintranskاربامylase, argininosuksinatlyase eller en kombinasjon derav.
3. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori det humane arginase I-enzymet er stabilisert ved å forbinde det med et polyetylenglykol, eller å konjugere det til en syntetisk proteinpolymer, et Fc-fragment eller albumin.
4. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 3, hvori det humane arginase I-enzymet er pegylert.
5. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 4, hvori individet er et dyreindivid eller en menneskelig kreftpasient.
6. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 5, hvori det immunonkologiske midlet omfatter pembrolizumab, atezolizumab eller nivolumab.
7. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 6, hvori tumoren er et hepatocellulært karsinom, et nyrecellekarsinom, en brystkreft, et melanom, en prostatakreft, en bukspyttkjertelkreft, en blærekreft, et kolonkarsinom, en kolorektal kreft, en trippelnegativ brystkreft, et Hodgkins lymfom, en magekreft, et glioblastom, et merkelcellekarsinom, et lungekarsinom, en småcellet lungekreft eller en ikke-småcellet lungekreft.
8. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 7, hvori, i fremgangsmåten for å hemme tumorvekst i et individ, enten:
det humane arginase I-enzymet og antistoffet mot PD-1, antistoffet mot PD-L1, antistoffet mot OX40 eller antistoffet mot OX40L enten administreres samtidig, eller
det humane arginase I-enzymet og antistoffet mot PD-1, antistoffet mot PD-L1,

antistoffet mot OX40 eller antistoffet mot OX40L administreres sekvensielt.

9. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 8, hvori det humane arginase I-enzymet viser en $k_{\text{kat.}}/K_M$ for hydrolyse av arginin på mellom $400 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ og $4\,000 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ved pH 7,4 og 37 °C; eller det humane arginase I-enzymet omfatter et forhold mellom kobolt og arginase på fra 2 til 3 µg Co/mg arginase; eller

det humane arginase I-enzymet kan oppnås ved å bringe et arginase-apoenzym i kontakt med kobolt eller et koboltion ved en temperatur på fra 30 og 55 °C i en periode på fra 15 minutter til 60 minutter.

10. Kombinasjon for anvendelse ved behandling av kreft hos en kreftpasient, hvori kombinasjonen omfatter en farmasøytisk sammensetning som omfatter et pegylert humant arginase I-enzym som omfatter en koboltkofaktor, og en immunsystemmodulerende terapi som omfatter en farmasøytisk sammensetning som omfatter et immunonkologisk middel valgt fra et antistoff mot PD-1, et antistoff mot PD-L1, et antistoff mot OX40 eller et antistoff mot OX40L, hvori:

den farmasøytiske sammensetningen som omfatter et pegylert humant arginase I-enzym som omfatter en koboltkofaktor og den farmasøytiske sammensetningen som omfatter det immunonkologiske midlet administreres samtidig; eller

den farmasøytiske sammensetningen som omfatter et humant arginase I-enzym som omfatter en koboltkofaktor og den farmasøytiske sammensetningen som omfatter et immunonkologisk middel administreres sekvensielt.

11. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 10, hvori en terapeutisk mengde av det pegylerte humane arginase I-enzymet som omfatter en koboltkofaktor er fra 0,01 mg/kg til 7,5 mg/kg; eller fra 0,05 mg/kg til 5 mg/kg eller fra 0,1 mg/kg til 5 mg/kg.

12. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 10 eller krav 11, hvori det immunonkologiske midlet er valgt fra pembrolizumab, atezolizumab og nivolumab.

13. Sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 10 til 12, hvori kreftpasienten behandles for hepatocellulært karsinom, nyrecellekarsinom, brystkreft, melanom, prostatakreft, bukspyttkjertelkreft, blærekreft, kolonkarsinom, kolorektal kreft, trippelnegativ brystkreft, Hodgkins lymfom,

magekreft, glioblastom, merkelcellekarsinom, lungekarsinom, småcellet lungekreft eller ikke-småcellet lungekreft.

14. Kombinasjonen for anvendelse ifølge ett av kravene 10 til 13, hvori den farmasøytiske sammensetningen som omfatter et pegylert humant arginase I-enzym som omfatter en koboltkofaktor administreres parenteralt eller administreres topisk, intravenøst, intradermalt, intraarterielt, intraperitonealt, intralesjonelt, intrakranielt, intraartikulært, intraprostatisk, intrapleuralt, intratrakealt, intraokulært, intranasalt, intravitrealt, intravaginalt, intrarektalt, intramuskulært, subkuttant, subkonjunktivalt, intravesikulært, mukosalt, intraperikardialt, intraumbilikalt, oralt, ved inhalering, ved injeksjon, ved infusjon, ved kontinuerlig infusjon, ved lokalisert perfusjon som bader målceller direkte, via et kateter, eller via en skylling.