



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3656443 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/39 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61K 35/15 (2015.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.09.29
(86)	European Application Nr.	19197485.6
(86)	European Filing Date	2016.01.21
(87)	The European Application's Publication Date	2020.05.27
(30)	Priority	2015.01.21, US, 201562106050 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	The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University, Office of the General Counsel Building 170, Third Floor, Main Quad P.O. Box 20386, Stanford, CA 94305-2038, USA
(72)	Inventor	WEISSMAN, Irving L., 747 Santa Ynez Street, Stanford, CA California 94305, USA FENG, Mingye, 1957 California Street Apt. 17, Mountain View, CA California 94040, USA VOLKMER, Jens-Peter, 12 Coleman Place Apt. 2, Menlo Park, CA California 94025, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	USE OF TRL AGONIST AND ANTI-CD47 AGENT TO ENHANCE PHAGOCYTOSIS OF CANCER CELLS
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2011/136828 US-A1- 2013 309 244 US-A1- 2011 070 269 D. TSENG ET AL: "Anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis of cancer by macrophages
------	-------------------	---

primes an effective antitumor T-cell response", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 110, no. 27, 20 May 2013 (2013-05-20) , pages 11103-11108, XP055245737, US ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1305569110

MARK P CHAO ET AL: "The CD47-SIRP[alpha] pathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications", CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY, vol. 24, no. 2, 1 April 2012 (2012-04-01), pages 225-232, XP055029985, ISSN: 0952-7915, DOI: 10.1016/j.coi.2012.01.010

K. WEISKOPF ET AL: "Engineered SIRP Variants as Immunotherapeutic Adjuvants to Anticancer Antibodies (supplementary materials)", SCIENCE, vol. 341, no. 6141, 5 July 2013 (2013-07-05), pages 88-91, XP055488633, US ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.1238856

Nika Cyrus: "The role of tumor-associated macrophages in human skin cancer.", EliScholar, Yale University , 2013, XP002782999, Retrieved from the Internet:

URL:<https://elischolar.library.yale.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1784&context=ymtdl> [retrieved on 2018-07-11]

BYRNE JENNIFER C ET AL: "Bruton's Tyrosine Kinase Is Required for Apoptotic Cell Uptake via Regulating the Phosphorylation and Localization of Calreticulin", JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 190, no. 10, May 2013 (2013-05), pages 5207-5215, XP002782998,

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. *In vitro* fremgangsmåte for økning av fagocytose av kreftceller, hvor fremgangsmåten omfatter:

5 å kontakte en populasjon av fagocytiske celler med en TLR-agonist i en dose som er effektiv til å øke ekspresjonen av kalretikulin på den fagocytiske celleoverflaten og med en effektiv dose av et CD47-blokkerende middel, hvor det CD47-blokkerende middelet er et monoklonalt anti-CD47 eller anti-SIRPα antistoff; hvor den programmerte cellefjerning av kreftceller av de fagocytiske cellene blir øket.

10 2. TLR agonist for anvendelse i en fremgangsmåte for økning av fagocytose av kreftceller, hvor fremgangsmåten omfatter:

 å kontakte en populasjon av fagocytiske celler med en TLR-agonist i en dose som er effektiv til å øke ekspresjonen av kalretikulin på den fagocytiske celleoverflaten og med en effektiv dose av et CD47-blokkerende middel, hvor det
15 CD47-blokkerende middelet er et monoklonalt anti-CD47 eller anti-SIRPα antistoff; hvor den programmerte cellefjerning av kreftceller av de fagocytiske cellene blir øket og hvor

 (a) kontakten blir utført *in vivo* eller
 (b) kontakten blir utført *in vitro* hvor de fagocytiske celler blir introdusert
20 i et individ etter kontakten med en TLR agonist og et CD47-blokkerende middel.

3. CD47-blokkerende middel for anvendelse i en fremgangsmåte for økning av fagocytose av kreftceller, hvor fremgangsmåten omfatter:

 å kontakte en populasjon av fagocytiske celler med en TLR-agonist i en dose
25 som er effektiv til å øke ekspresjonen av kalretikulin på den fagocytiske celleoverflaten og med en effektiv dose av et CD47-blokkerende middel, hvor det CD47-blokkerende middelet er et monoklonalt anti-CD47 eller anti-SIRPα antistoff; hvor den programmerte cellefjerning av kreftceller av de fagocytiske cellene blir øket og hvor:

30 (a) kontakten blir utført *in vivo* eller
 (b) kontakten blir utført *in vitro*, hvor de fagocytiske cellene blir introdusert i et individ etter kontakten med en TLR-agonist og et CD47-blokkerende middel.

4. *In vitro* fremgangsmåte ifølge krav 1, TLR-agonist for anvendelse ifølge krav 2 eller CD47-blokkerende middel for anvendelse ifølge krav 3, hvor de fagocytiske celler er makrofager.
5. *In vitro* fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 4, TLR-agonisten for anvendelse ifølge krav 2 eller krav 4 eller det CD47-blokkerende middel for anvendelse ifølge krav 3 eller krav 4, hvor TLR-agonisten er imiquimod eller poly I:C.
6. *In vitro* fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 4 og 5, LTR-agonisten for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2, 4 og 5 eller det CD47-blokkerende middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 – 5, hvor det CD47-blokkerende middel er et monoklonalt anti-CD47 antistoff.
7. *In vitro* fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 4 og 5, LTR-agonisten for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2, 4 og 5 eller det CD47-blokkerende middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 – 5, hvor det CD47-blokkerende middel er et monoklonalt anti-SIRP α antistoff.
8. *In vitro* fremgangsmåte, TLR-agonisten for anvendelse eller det anti-CD47-blokkerende middel for anvendelse ifølge krav 6 eller krav 7, hvor antistoffet er et fullstendig humant, humanisert eller chimerisk antistoff.
9. *In vitro* fremgangsmåte, TLR-agonisten for anvendelse eller det anti-CD47-blokkerende middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 6 – 8, hvor antistoffet er et antistoff-fragment, eventuelt hvor antistoff-fragmentet er et Fab', (F(ab')₂ eller Fv-fragment.
10. TLR-agonist for anvendelse ifølge krav 2 eller det anti-CD47-blokkerende middel for anvendelse ifølge krav 3, hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å måle ekspresjonen av kalretikulin på den fagocytiske celleoverflaten før det introduserende trinn.
11. *In vitro* fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 4 – 9, TLR-agonisten for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 og 4 – 10 eller det CD47-blokkerende middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 – 10, hvor kreften er valgt fra: (a) faste svulster så som karsinomer, sarkomer, glioblastomer, melanomer, lymfomer og myelomer og (b) sirkulerende krefttyper så som leukemier.

12. *In vitro* fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 4 – 9, TLR-agonisten for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 og 4 – 10 eller det CD47-blokkerende middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av
- 5 kravene 3 – 10, hvor kreften er valgt fra: ovariekreft, brystkreft, tarmkreft, lungekreft, prostatakreft, hepatocellulær kreft, magekreft, pankreatisk kreft, cervikal kreft, ovariekreft, leverkreft, blærekreft, kreft i urinkanalen, tyroid kreft, nyrekreft, karsinom, melanom, hode- og halskreft og hjernekreft.