



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3740504 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	2023.11.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.07.19
(86)	European Application Nr.	19702014.2
(86)	European Filing Date	2019.01.16
(87)	The European Application's Publication Date	2020.11.25
(30)	Priority	2018.01.16, GB, 201800649
(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	Argenx BVBA, Industriepark Zwijnaarde 7 Building C, 9052 Gent, Belgium
(72)	Inventor	VAN ROMPAEY, Luc, c/o Argenx BVBA Building C Industriepark 7, 9052 Zwijnaarde, Belgium DELAHAYE, Tim, Industriepark 7, 9052 Zwijnaarde, Belgium MOSHIR, Mahan, Industriepark 7, 9052 Zwijnaarde, Belgium ZABROCKI, Piotr, Industriepark 7, 9052 Zwijnaarde, Belgium
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	CD70 COMBINATION THERAPY
(56)	References Cited:	WO-A1-2017/021354 WO-A1-2017/134140 WO-A2-2007/146968 WO-A2-2015/138600 US-A1- 2008 025 989 WO-A2-2017/079116 NAN GUO RING ET AL: "Anti-SIRP[alpha] antibody immunotherapy enhances neutrophil and macrophage antitumor activity", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 20 November 2017 (2017-11-20), XP055429669, US ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1710877114 WEI SHAO ET AL: "Combination of monoclonal antibodies with DST inhibits accelerated rejection mediated by memory T cells to induce long-lived heart allograft acceptance in mice", IMMUNOLOGY LETTERS, ELSEVIER BV, NL, vol. 138, no. 2, 27 March 2011 (2011-03-27), pages 122-128, XP028231973, ISSN: 0165-2478, DOI: 10.1016/J.IMLET.2011.03.009 [retrieved on 2011-04-06]

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. Sammensetning omfattende et antistoffmolekyl som binder til CD70 og minst ett antistoffmolekyl som binder til et leukemisk stamcellemål, hvori det leukemiske
5 stamcellemålet er valgt fra gruppen bestående av: TIM-3; og IL1RAP, hvori antistoffmolekylet som binder seg til CD70 omfatter et variabelt tungkjededomene (VH) og et variabelt lettkjededomene (VL) hvori VH- og VL-domenene omfatter CDR-sekvensene:

10 HCDR3 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 3;
HCDR2 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 2;
HCDR1 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 1;
LCDR3 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 7;
LCDR2 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 6; og
LCDR1 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 5,

15 hvori antistoffmolekylet som binder til TIM-3, når det er tilstede, resulterer i redusert NF- κ B-signalering; redusert Wnt-signalering/ β -catenin-signalering; reduserte stamcelleegenskaper av AML-celler; eller en kombinasjon av disse, og hvori antistoffmolekylet som binder til IL1RAP, når det er tilstede, resulterer i redusert
20 NF- κ B-signalering; redusert Wnt-signalering/ β -catenin-signalering; reduserte stamcelleegenskaper av AML-celler; eller en kombinasjon av disse.

2. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori antistoffmolekylet som binder til CD70 omfatter et VH-domene omfattende en aminosyresekvens som er minst 70% identisk
25 med SEQ ID NO: 4 og et VL-domene omfattende en aminosyresekvens som er minst 70% identisk med SEQ. ID NO: 8.

3. Sammensetningen ifølge krav 1 eller krav 2, hvori det leukemiske stamcellemålet er TIM-3.

30 4. Sammensetning ifølge krav 1 eller krav 2, hvori det leukemiske stamcellemålet er IL1RAP.

5. Sammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, omfattende et
35 antistoffmolekyl som binder TIM-3, hvori antistoffmolekylet er valgt fra gruppen bestående av antistoffmolekyler omfattende en kombinasjon av variabel tungkjede CDR3 (HCDR3), variabel tungkjede CDR2 (HCDR2) og variabel tungkjede CDR1

(HCDR1), variabel lettkjede CDR3 (LCDR3), variabel lettkjede CDR2 (LCDR2) og variabel lettkjede CDR1 (LCDR1) valgt fra følgende:

- (i) HCDR3 omfattende SEQ ID NO: 41; HCDR2 omfattende SEQ ID NO: 40; HCDR1 omfattende SEQ ID NO: 39; LCDR3 omfattende SEQ ID NO: 80; LCDR2
5 omfattende SEQ ID NO: 79; og LCDR1 omfattende SEQ ID NO: 78;
- (ii) HCDR3 omfattende SEQ ID NO: 43; HCDR2 omfattende SEQ ID NO: 42; HCDR1 omfattende SEQ ID NO: 39; LCDR3 omfattende SEQ ID NO: 83; LCDR2
omfattende SEQ ID NO: 82; og LCDR1 omfattende SEQ ID NO: 81;
- (iii) HCDR3 omfattende SEQ ID NO: 46; HCDR2 omfattende SEQ ID NO: 45;
10 HCDR1 omfattende SEQ ID NO: 44; LCDR3 omfattende SEQ ID NO: 86; LCDR2
omfattende SEQ ID NO: 85; og LCDR1 omfattende SEQ ID NO: 84;
- (iv) HCDR3 omfattende SEQ ID NO: 49; HCDR2 omfattende SEQ ID NO: 48; HCDR1 omfattende SEQ ID NO: 47; LCDR3 omfattende SEQ ID NO: 88; LCDR2
omfattende SEQ ID NO: 82; og LCDR1 omfattende SEQ ID NO: 87;
- (v) HCDR3 omfattende SEQ ID NO: 52; HCDR2 omfattende SEQ ID NO: 51;
15 HCDR1 omfattende SEQ ID NO: 50; LCDR3 omfattende SEQ ID NO: 91; LCDR2
omfattende SEQ ID NO: 90; og LCDR1 omfattende SEQ ID NO: 89;
- (vi) HCDR3 omfattende SEQ ID NO: 55; HCDR2 omfattende SEQ ID NO: 54; HCDR1 omfattende SEQ ID NO: 53; LCDR3 omfattende SEQ ID NO: 94; LCDR2
20 omfattende SEQ ID NO: 93; og LCDR1 omfattende SEQ ID NO: 92;
- (vii) HCDR3 omfattende SEQ ID NO: 58; HCDR2 omfattende SEQ ID NO: 57; HCDR1 omfattende SEQ ID NO: 56; LCDR3 omfattende SEQ ID NO: 97; LCDR2
omfattende SEQ ID NO: 96; og LCDR1 omfattende SEQ ID NO: 95;
- (viii) HCDR3 omfattende SEQ ID NO: 60; HCDR2 omfattende SEQ ID NO: 59;
25 HCDR1 omfattende SEQ ID NO: 50; LCDR3 omfattende SEQ ID NO: 100;
LCDR2 omfattende SEQ ID NO: 99; og LCDR1 omfattende SEQ ID NO: 98;
- (ix) HCDR3 omfattende SEQ ID NO: 63; HCDR2 omfattende SEQ ID NO: 62; HCDR1 omfattende SEQ ID NO: 61; LCDR3 omfattende SEQ ID NO: 103;
LCDR2 omfattende SEQ ID NO: 102; og LCDR1 omfattende SEQ ID NO: 101;
- (x) HCDR3 omfattende SEQ ID NO: 65; HCDR2 omfattende SEQ ID NO: 64;
30 HCDR1 omfattende SEQ ID NO: 39; LCDR3 omfattende SEQ ID NO: 106;
LCDR2 omfattende SEQ ID NO: 105; og LCDR1 omfattende SEQ ID NO: 104;
- (xi) HCDR3 omfattende SEQ ID NO: 67; HCDR2 omfattende SEQ ID NO: 66; HCDR1 omfattende SEQ ID NO: 50; LCDR3 omfattende SEQ ID NO: 109;
35 LCDR2 omfattende SEQ ID NO: 108; og LCDR1 omfattende SEQ ID NO: 107;

- (xii) HCDR3 omfattende SEQ ID NO: 69; HCDR2 omfattende SEQ ID NO: 68; HCDR1 omfattende SEQ ID NO: 50; LCDR3 omfattende SEQ ID NO: 112; LCDR2 omfattende SEQ ID NO: 111; og LCDR1 omfattende SEQ ID NO: 110;
- (xiii) HCDR3 omfattende SEQ ID NO: 72; HCDR2 omfattende SEQ ID NO: 71; HCDR1 omfattende SEQ ID NO: 70; LCDR3 omfattende SEQ ID NO: 115; LCDR2 omfattende SEQ ID NO: 114; og LCDR1 omfattende SEQ ID NO: 113;
- (xiv) HCDR3 omfattende SEQ ID NO: 74; HCDR2 omfattende SEQ ID NO: 73; HCDR1 omfattende SEQ ID NO: 50; LCDR3 omfattende SEQ ID NO: 117; LCDR2 omfattende SEQ ID NO: 111; og LCDR1 omfattende SEQ ID NO: 116;
- og
- (xv) HCDR3 omfattende SEQ ID NO: 77; HCDR2 omfattende SEQ ID NO: 76; HCDR1 omfattende SEQ ID NO: 75; LCDR3 omfattende SEQ ID NO: 120; LCDR2 omfattende SEQ ID NO: 119; og LCDR1 omfattende SEQ ID NO: 118.

6. Sammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1-3 eller 5, omfattende et antistoffmolekyl som binder TIM-3, hvori antistoffmolekylet er valgt fra et antistoffmolekyl omfattende eller bestående av et variabelt tungkjededomene (VH) og et variabelt lett kjededomene (VL) valgt fra følgende:

- (i) et VH-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 9 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil, og et VL-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 10 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil;
- (ii) et VH-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 11 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil, og et VL-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 12 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil;
- (iii) et VH-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 13 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil, og et VL-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 14 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil;
- (iv) et VH-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 15 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil, og et VL-domene omfattende eller bestående av

aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 16 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil;

(v) et VH-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 17 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil, og et VL-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 18 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil;

(vi) et VH-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 19 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil, og et VL-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 20 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil;

(vii) et VH-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 21 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil, og et VL-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 22 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil;

(viii) et VH-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 23 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil, og et VL-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 24 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil;

(ix) et VH-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 25 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil, og et VL-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 26 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil;

(x) et VH-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 27 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil, og et VL-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 28 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil;

(xi) et VH-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 29 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil, og et VL-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 30 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil;

- (xii) et VH-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 31 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil, og et VL-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 32 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil;
- (xiii) et VH-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 33 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil, og et VL-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 34 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil;
- (xiv) et VH-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 35 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil, og et VL-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 36 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil;
- (xv) et VH-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 37 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil, og et VL-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 38 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil.

7. Sammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1, 2 eller 4, omfattende et antistoffmolekyl som binder IL1RAP, hvori antistoffmolekylet er valgt fra gruppen bestående av antistoffmolekyler omfattende en kombinasjon av variabel tungkjede CDR3 (HCDR3), variabel tungkjede CDR2 (HCDR2) og variabel tung kjede CDR1 (HCDR1), variabel lettkjede CDR3 (LCDR3), variabel lettkjede CDR2 (LCDR2) og variabel lettkjede CDR1 (LCDR1) valgt fra følgende:

- (i) HCDR3 omfattende SEQ ID NO: 127; HCDR2 omfattende SEQ ID NO: 126; HCDR1 omfattende SEQ ID NO: 125; LCDR3 omfattende SEQ ID NO: 133; LCDR2 omfattende SEQ ID NO: 132; og LCDR1 omfattende SEQ ID NO: 131; og
- (ii) HCDR3 omfattende SEQ ID NO: 130; HCDR2 omfattende SEQ ID NO: 129; HCDR1 omfattende SEQ ID NO: 128; LCDR3 omfattende SEQ ID NO: 136; LCDR2 omfattende SEQ ID NO: 135; og LCDR1 omfattende SEQ ID NO: 134.

35

8. Sammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1, 2, 4 eller 7, omfattende et antistoffmolekyl som binder IL1RAP, hvori antistoffmolekylet er valgt fra et

antistoffmolekyl omfattende eller bestående av et variabelt tungkjededomene (VH) og et variabelt lettkjededomene (VL) valgt fra følgende:

- (i) et VH-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 121 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil, og et VL-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 122 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil; og
- (ii) et VH-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 123 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil, og et VL-domene omfattende eller bestående av aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 124 eller en aminosyresekvens som har minst 80%, 90%, 95%, 98% 99% identitet dertil.

9. Sammensetningen ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori minst ett av antistoffmolekylene har ADCC-aktivitet, og/eller hvori minst ett av antistoffmolekylene har CDC-aktivitet, og/eller hvori minst ett av antistoffmolekylene har ADCP-aktivitet.

10. Sammensetningen ifølge hvilket som helst av de foregående kravene for anvendelse i behandlingen av malignitet hos et menneske.

11. Et antistoffmolekyl som binder seg til CD70 for anvendelse i behandling av malignitet hos et menneske, hvori antistoffmolekylet som binder seg til CD70 administreres i kombinasjon med minst ett antistoffmolekyl som binder seg til et leukemisk stamcellemål, hvori leukemisk stamcellemål er valgt fra gruppen bestående av: TIM-3; og IL1RAP, hvori antistoffmolekylet som binder seg til CD70 omfatter et variabelt tungkjededomene (VH) og et variabelt lettkjededomene (VL) hvori VH- og VL-domenene omfatter CDR-sekvensene:

- HCDR3 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 3;
 HCDR2 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 2;
 HCDR1 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 1;
 LCDR3 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 7;
 LCDR2 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 6; og
 LCDR1 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 5.

12. Et antistoffmolekyl som binder seg til TIM-3 for anvendelse i behandling av malignitet hos et menneske, hvori antistoffmolekylet som binder seg til TIM-3 administreres i kombinasjon med et antistoffmolekyl som binder seg til CD70, hvori antistoffmolekylet som binder seg til CD70 omfatter et variabelt tungkjededomene (VH) og et variabelt lettkjededomene (VL) hvori VH- og VL-domenene omfatter CDR-sekvensene:

HCDR3 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 3;
HCDR2 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 2;
HCDR1 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 1;
10 LCDR3 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 7;
LCDR2 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 6; og
LCDR1 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 5.

13. Et antistoffmolekyl som binder seg til IL1RAP for anvendelse i behandling av malignitet hos et menneske, hvori antistoffmolekylet som binder seg til IL1RAP administreres i kombinasjon med et antistoffmolekyl som binder seg til CD70, hvori antistoffmolekylet som binder seg til CD70 omfatter et variabelt tungkjededomene (VH) og et variabelt lettkjededomene (VL) hvori VH- og VL-domenene omfatter CDR-sekvensene:

20 HCDR3 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 3;
HCDR2 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 2;
HCDR1 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 1;
LCDR3 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 7;
LCDR2 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 6; og
25 LCDR1 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 5.

14. Et sett omfattende et antistoffmolekyl som binder til CD70 og minst ett antistoffmolekyl som binder til et leukemisk stamcellemål, hvori det leukemiske stamcellemålet er valgt fra gruppen bestående av: TIM-3; og IL1RAP, og hvori antistoffmolekylet som binder seg til CD70 omfatter et variabelt tungkjededomene (VH) og et variabelt lettkjededomene (VL) hvori VH- og VL-domenene omfatter CDR-sekvensene:

35 HCDR3 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 3;
HCDR2 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 2;
HCDR1 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 1;
LCDR3 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 7;
LCDR2 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 6; og

LCDR1 omfattende eller bestående av SEQ ID NO: 5,
hvor i antistoffmolekylet som binder til TIM-3, når det er tilstede, resulterer i redusert
NF- κ B-signalering; redusert Wnt-signalering/ β -catenin-signalering; reduserte
stamcelleegenskaper av AML-celler; eller en kombinasjon av disse, og
5 hvor i antistoffmolekylet som binder til IL1RAP, når det er tilstede, resulterer i redusert
NF- κ B-signalering; redusert Wnt-signalering/ β -catenin-signalering; reduserte
stamcelleegenskaper av AML-celler; eller en kombinasjon av disse.

15. Settet ifølge krav 14, hvor i antistoffmolekylene er som definert i hvilket som helst
10 av kravene 2-9.