



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3890740 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.04.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.03.01
(86)	European Application Nr.	19831677.0
(86)	European Filing Date	2019.12.18
(87)	The European Application's Publication Date	2021.10.13
(30)	Priority	2018.12.18, GB, 201820582 2019.08.01, GB, 201911007 2019.12.04, GB, 201917701
(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, 9052 Gent, Belgia University of Bern, Verwaltungsdirektion Hochschulstrasse 6, 3012 Bern, Sveits
(72)	Inventor	DE HAARD, Hans, c/o ARGENX BVBA Industriepark Zwijnaarde 7, 9052 Gent, Belgia FUNG, Samson, c/o ARGENX BVBA Industriepark Zwijnaarde 7, 9052 Gent, Belgia LEUPIN, Nicolas, c/o ARGENX BVBA Industriepark Zwijnaarde 7, 9052 Gent, Belgia VAN ROMPAEY, Luc, c/o ARGENX BVBA Industriepark Zwijnaarde 7, 9052 Gent, Belgia OCHSENBEIN, Adrian, c/o University of Bern Verwaltungsdirektion Hochschulstrasse 6, 3012 Bern, Sveits RIETHER, Carsten, c/o University of Bern Verwaltungsdirektion Hochschulstrasse 6, 3012 Bern, Sveits
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	CD70 AND VENETOCLAX, A BCL-2 INHIBITOR, COMBINATION THERAPY FOR TREATING ACUTE MYELOID LEUKEMIA
(56)	References Cited:	WO-A1-2019/141732 WO-A1-2017/160954

WO-A1-2018/229303

POLLYEA DANIEL A ET AL: "Venetoclax with azacitidine disrupts energy metabolism and targets leukemia stem cells in patients with acute myeloid leukemia", NATURE MEDICINE, NATURE PUB. CO, NEW YORK, vol. 24, no. 12, 12 November 2018 (2018-11-12), pages 1859-1866, XP036653577, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/S41591-018-0233-1 [retrieved on 2018-11-12]

PHILIPPE AFTIMOS ET AL: "Phase I Dose-Escalation Study of the Anti-CD70 Antibody ARGX-110 in Advanced Malignancies", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 23, no. 21, 1 November 2017 (2017-11-01), pages 6411-6420, XP055584259, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0613

T-C TEH ET AL: "Enhancing venetoclax activity in acute myeloid leukemia by co-targeting MCL1", LEUKEMIA, 28 July 2017 (2017-07-28), XP055406209, London ISSN: 0887-6924, DOI: 10.1038/leu.2017.243

KAREN SILENCE ET AL: "ARGX-110, a highly potent antibody targeting CD70, eliminates tumors via both enhanced ADCC and immune checkpoint blockade", MABS, vol. 6, no. 2, 6 December 2013 (2013-12-06), pages 523-532, XP055245046, US ISSN: 1942-0870, DOI: 10.4161/mabs.27398

ANDREW H. WEI ET AL: "Midostaurin, enasidenib, CPX-351, gemtuzumab ozogamicin, and venetoclax bring new hope to AML", BLOOD : JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, vol. 130, no. 23, 7 December 2017 (2017-12-07), pages 2469-2474, XP055448096, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2017-08-784066

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 kombinasjon omfattende: (i) et antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder til CD70; og (ii) en BCL-2-inhibitor, hvori BCL-2-inhibitoren er venetoklaks eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og hvori antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav som binder til CD70 omfatter et variabelt tungkjededomene (VH) og et variabelt lettkjededomene (VL) hvori VH og VL-domener omfatter CDR-sekvensene:

HCDR3 omfattende eller bestående av SEKV ID NR: 3;
HCDR2 omfattende eller bestående av SEKV ID NR: 2;
HCDR1 omfattende eller bestående av SEKV ID NR: 1;
LCDR3 omfattende eller bestående av SEKV ID NR: 7;
LCDR2 omfattende eller bestående av SEKV ID NR: 6; og
LCDR1 omfattende eller bestående av SEKV ID NR: 5.

2. Kombinasjon ifølge krav 1, hvori antistoffet eller antigenbindende fragment derav som binder til CD70 omfatter et VH-domene som omfatter en aminosyresekvens som er minst 70 % identisk med SEKV ID NR: 4 og et VL-domene som omfatter en aminosyresekvens på minst 70 % identisk med SEKV ID NR: 8.

3. Kombinasjon ifølge krav 2, hvori antistoffet eller antigenbindende fragment derav som binder til CD70 omfatter et VH-domene som omfatter aminosyresekvensen representert av SEKV ID NR: 4 og et VL-domene som omfatter aminosyresekvensen representert ved SEKV ID NR: 8.

4. Kombinasjon ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, hvori antistoffet er et IgG, og/eller hvori antistoffet har ADCC-aktivitet, CDC-aktivitet eller ADCP-aktivitet, og/eller hvori antistoffet omfatter et defukosylert antistoffdomene.

5. Kombinasjon ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, hvori antistoffet er ARGX-110 (cusatuzumab).

6. Kombinasjon ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, hvori det antigenbindende fragmentet er valgt fra gruppen bestående av: et antistoff lettkjede variabelt domene (VL); et variabelt domene for tungkjede av antistoff (VH); et enkeltkjedet antistoff (scFv); et F(ab')₂-fragment; et Fab-fragment; et Fd-fragment; et Fv-fragment; et enarmet (monovalent) antistoff; diabodies, triabodies, tetrabodies og ethvert antigenbindende fragment dannet ved kombinasjon, sammenstilling eller konjugering av slike antigenbindende fragmenter.

7. Kombinasjon ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, hvori antistoffet eller antigenbindende fragment derav og BCL-2-inhibitoren er formulert som separate sammensetninger.

8. Kombinasjon ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, hvori kombinasjonen omfatter minst ett ytterligere anti-kreftmiddel, fortrinnsvis et middel for behandling av en myeloid malignitet, eventuelt hvor anti-kreftmidlet er et middel for behandling av akutt myeloid leukemi (AML).

9. Kombinasjon ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori kombinasjonen i tillegg omfatter et hypometyleringsmiddel, eventuelt hvori det hypometylerende middel er azacitidin eller decitabin.

10. Kombinasjon ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, bestående av (i) antistoffet eller antigenbindende fragment derav som binder til CD70, og (ii) venetoklaks eller et

farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11. Kombinasjon ifølge krav 9, bestående av (i) antistoffet eller antigenbindende fragment derav som binder til CD70, (ii) venetoklaks eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og (iii) hypometyleringsmidlet.

12. Kombinasjon av hvilket som helst av de foregående kravene for anvendelse i terapi.

13. Kombinasjon av et hvilket som helst av de foregående kravene for anvendelse i behandlingen av en malignitet, fortrinnsvis en myeloid malignitet, hos et menneske.

14. Et antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder seg til CD70 for bruk i behandlingen av en malignitet, fortrinnsvis en myeloid malignitet, hos et menneske, hvori antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav administreres i kombinasjon med venetoclax eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og hvori antistoffet eller antigenbindende fragmentet derav som binder 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 SEKV ID NR: 3;
HCDR2 omfattende eller bestående av SEKV ID NR: 2;
HCDR1 omfattende eller bestående av SEKV ID NR: 1;
LCDR3 omfattende eller bestående av SEKV ID NR: 7;
LCDR2 omfattende eller bestående av SEKV ID NR: 6; og
LCDR1 omfattende eller bestående av SEKV ID NR: 5.

15. En BCL-2-inhibitor for bruk i behandling av en malignitet, fortrinnsvis en myeloid malignitet, hos et menneske, hvori BCL-2-inhibitoren administreres i kombinasjon med et antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder til CD70, hvori BCL-2-inhibitoren er venetoclax eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og hvori antistoffet eller antigenbindende fragmentet derav som binder seg til CD70 omfatter et variabelt tungkjededomene (VH) og et variabelt lettkjededomene (VL) hvor VH- og VL-domenene omfatter CDR-sekvensene:

HCDR3 omfattende eller bestående av SEKV ID NR: 3;
HCDR2 omfattende eller bestående av SEKV ID NR: 2;
HCDR1 omfattende eller bestående av SEKV ID NR: 1;
LCDR3 omfattende eller bestående av SEKV ID NR: 7;
LCDR2 omfattende eller bestående av SEKV ID NR: 6; og
LCDR1 omfattende eller bestående av SEKV ID NR: 5.

16. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse ifølge krav 14, eller en BCL-2-inhibitor for anvendelse ifølge krav 15, hvori individet i tillegg administreres azacitidin eller decitabin.

17. Kombinasjon som definert i hvilket som helst av kravene 1-11 for bruk i en fremgangsmåte for behandling av en malignitet, fortrinnsvis en myeloid malignitet, hos et menneske, hvor fremgangsmåten omfatter administrering til individet av en effektiv mengde av kombinasjonen.

18. Antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder til CD70 for bruk ifølge krav 14, eller BCL-2-inhibitoren for bruk ifølge krav 15, eller kombinasjonen for bruk ifølge krav 17,

hvor den myeloide maligniteten er valgt fra nydiagnostiserte eller residiverende/refraktære myeloide maligniteter, og/eller hvor den myeloide maligniteten er valgt fra: akutt myeloid leukemi (AML); myelodysplastiske syndromer (MDS); myeloproliferative neoplasmer (MPN); kronisk myeloid leukemi (KML); og kronisk myelomonocytisk leukemi (CMML), eventuelt hvor den myeloide maligniteten er akutt myeloid leukemi (AML).

19. Antistoff eller det antigenbindende fragmentet derav som binder til CD70 for bruk, eller BCL-2-inhibitoren for bruk, eller kombinasjonen for bruk ifølge krav 18,

hvor individet er en nydiagnostisert AML-pasient som ikke er kvalifisert for standard intensiv kjemoterapi, eventuelt hvor individet er en nylig diagnostisert AML-pasient i alderen 75 år eller eldre eller en nylig diagnostisert AML-pasient som har en komorbiditet som utelukker bruk av standard intensiv kjemoterapi.

20. Antistoff eller det antigenbindende fragmentet derav som binder til CD70 for bruk, eller BCL-2-inhibitoren for bruk, eller kombinasjonen for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 17-19,

hvor CD70-antistoffet eller antigenbindende fragment derav administreres i en dose i området 0,1-25 mg/kg, fortrinnsvis 10 mg/kg, og/eller hvor BCL-2-inhibitoren administreres i en dose i området 100 mg - 600 mg.

21. Antistoff eller det antigenbindende fragmentet derav som binder til CD70 for bruk, eller BCL-2-inhibitoren for bruk, eller kombinasjonen for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 17-20,

hvor kombinasjonen i tillegg omfatter azacitidin eller fremgangsmåten omfatter et ytterligere trinn hvor individet administreres azacitidin, eventuelt hvor azacitidinet administreres i en dose på 70-80 mg/m², fortrinnsvis 75 mg/m², eller hvor kombinasjonen i tillegg omfatter decitabin eller fremgangsmåten omfatter et ytterligere trinn hvor individet administreres decitabin, eventuelt hvor decitabinet administreres i en dose på 15-25 mg/m² fortrinnsvis 20 mg/m².

22. Antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder til CD70 for bruk, eller BCL-2-inhibitoren for bruk, eller kombinasjonen for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 17-21, videre omfattende å utsette individet for en benmargstransplantasjon.

23. Antistoff eller det antigenbindende fragmentet derav som binder til CD70 for bruk, eller BCL-2-inhibitoren for bruk, eller kombinasjonen for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 17-22, videre omfattende administrering av ett eller flere ytterligere anti-kreftmidler egnet for behandling av maligniteter, fortrinnsvis myeloide maligniteter, eventuelt AML, eventuelt hvor det ene eller flere ytterligere anti-kreftmidlene er valgt fra: selektin-inhibitorer (f.eks. GMI-1271); FMS-lignende tyrosinkinasereseptor 3 (FLT3) inhibitorer (f.eks. midostaurin eller gilteritinib); syklinavhengige kinaseinhibitorer; aminopeptidase-inhibitorer; JAK/STAT-inhibitorer; cytarabin; fludarabin; antracyklinforbindelser (f.eks. daunorubicin, idarubicin); doksorubicin; hydroksyurea; Vyxeos; IDH1- eller IDH2-inhibitorer som Idhifa (eller Enasidenib) eller Tibsovo (eller ivosidenib); Utjevne inhibitorer som Glasdegib; BET bromodomein-inhibitorer; CD123 eller CD33

målrettingsmidler; HDAC-inhibitorer; LSC målrettingsmidler; AML benmarg niske målrettingsmidler; NEDD8-aktiverende enzyminhibitorer som Pevonedistat; G-CSF, og topoisomeraseinhibitorer som mitoksantron, selinexor og etoposid.