



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2904011 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

(21)	Translation Published	2018.02.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.08.23
(86)	European Application Nr.	13774596.4
(86)	European Filing Date	2013.10.02
(87)	The European Application's Publication Date	2015.08.12
(30)	Priority	2012.10.02, US, 201261708784 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	Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, US-USA
(72)	Inventor	GRAZIANO, Robert, F., Route 206 & Province Line Rd., Princeton, NJ 08543, US-USA GUPTA, Ashok, K., Route 206 & Province Line Rd., Princeton, NJ 08543, US-USA KIM, Su, Young, Route 206 & Province Line Rd., Princeton, NJ 08543, US-USA WIGGINTON, Jon, 9640 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandberg Innovation AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	COMBINATION OF ANTI-KIR ANTIBODIES AND ANTI-PD-1 ANTIBODIES TO TREAT CANCER
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/121168, Anonymous: "A Phase I Study of an Anti-KIR Antibody in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Advanced Solid Tumors - Full Text View - ClinicalTrials.gov", , 24 October 2012 (2012-10-24), XP055089900, Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01714739 [retrieved on 2013-11-25], WO-A2-2012/160448, WO-A2-2006/072625

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. Et anti-KIR antistoff som omfatter CDR1, CDR2 og CDR3 domenene i en tung
kjedes variable region som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 3, og CDR1, CDR2 og
CDR3 domenene i en lett kjedes variable region som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID
Nr.: 5, og

et anti-PD-1 antistoff som omfatter CDR1, CDR2 og CDR3 domenene i en tung
kjedes variable region som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 19, og CDR1, CDR2 og
CDR3 domenene i en lett kjedes variable region som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID
Nr.: 21,

for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft i en human pasient,
hvor fremgangsmåten omfatter minst én administrerings syklus, hvor syklusen er
en periode på åtte uker, hvor for hver av de minst ene syklene, to doser av anti-KIR
antistoffet administreres med en dose på 0,1, 0,3, 1, 3, 6, eller 10 mg/kg og fire doser av
anti-PD-1 antistoffet administreres med en dose på 3 mg/kg.

2. Antistoffene for anvendelse ifølge krav 1, hvor anti-KIR antistoffet og anti-PD-1
antistoffer er for administrering ved de følgende dosene:

- (a) 0,1 mg/kg anti-KIR antistoff og 3 mg/kg av anti-PD-1 antistoff;
- (b) 0,3 mg/kg anti-KIR antistoff og 3 mg/kg av anti-PD-1 antistoff;
- (c) 1 mg/kg anti-KIR antistoff og 3 mg/kg av anti-PD-1 antistoff;
- (d) 3 mg/kg anti-KIR antistoff og 3 mg/kg av anti-PD-1 antistoff;
- (e) 6 mg/kg anti-KIR antistoff og 3 mg/kg av anti-PD-1 antistoff; eller
- (f) 10 mg/kg anti-KIR antistoff og 3 mg/kg av anti-PD-1 antistoff.

3. Antistoffene for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor anti-PD-1 og anti-KIR
antistoffene er formulert for intravenøs administrering.

4. Antistoffene for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor
behandlingen består av opp til 12 sykler.

5. Antistoffene for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor anti-
PD-1 antistoffet er for administrering på dagene 1, 15, 29, og 43 av hver syklus.

6. Antistoffene for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor anti-
KIR antistoffet er for administrering på dagene 1 og 29 av hver syklus; eventuelt

(a) hvor anti-PD-1 antistoffet er for administrering før administrering av anti-KIR antistoffet på dagene 1 og 29, eller

(b) hvor anti-PD-1 antistoffet er for administrering før administrering av anti-KIR antistoffet på dagene 1 og 29 og anti-KIR antistoffet er for administrering innen 30 minutter etter anti-PD-1 antistoffet.

7. Antistoffene for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor behandlingen gir minst én terapeutisk effekt valgt fra a reduksjon av størrelsen til en svulst, reduksjon av antallet av metastatiske lesjoner over tid, komplett respons, delvis respons, og stabil sykdom.

8. Antistoffene for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor kreften er en fast svulst, eller spesielt en fremskreden refraktær fast svulst, og er eventuelt valgt fra kreft i hodet eller nakken, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), nyrecelle karsinom (RCC), melanom, kolorektal kreft, og serøs eggstokk karsinom.

9. Antistoffene for anvendelse ifølge krav 8, hvor kreften er kreft i hodet eller nakken.

10. Antistoffene for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor kreften er en hematologisk malignitet og eventuelt er valgt fra multiple myeloma, Hodgkin lymfom, follikulært lymfom, diffust stort B-celle lymfom og T-celle lymfom.

11. Antistoffene for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor anti-KIR antistoffet omfatter

(a) en tung kjede variabel region CDR1 som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 7,

(b) en tung kjede variabel region CDR2 som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 8,

(c) en tung kjede variabel region CDR3 som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 9,

(d) en lett kjede variabel region CDR1 som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 10,

(e) en lett kjede variabel region CDR2 som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 11, og

(f) en lett kjede variabel region CDR3 som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 12; og/eller

hvor anti-PD-1 antistoffet omfatter

(a) en tung kjede variabel region CDR1 som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 23,

(b) en tung kjede variabel region CDR2 som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 24,

5 (c) en tung kjede variabel region CDR3 som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 25,

(d) en lett kjede variabel region CDR1 som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 26,

10 (e) en lett kjede variabel region CDR2 som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 27, og

(f) en lett kjede variabel region CDR3 som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 28.

15 **12.** Antistoffene for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor anti-KIR antistoffet omfatter tung og lett kjede variable regioner som har sekvenser fremsatt i henholdsvis SEKV. ID Nr:3 og 5; og/eller

hvor anti-PD-1 antistoffet omfatter tung og lett kjede variable regioner som har sekvenser fremsatt i henholdsvis SEKV. ID Nr:19 og 21.

20 **13.** Antistoffene for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor anti-KIR antistoffet omfatter tunge og letter kjeder som har sekvenser fremsatt i henholdsvis SEKV. ID Nr:1 og 2; og/eller

hvor anti-PD-1 antistoffet omfatter tunge og letter kjeder som har sekvenser som fremsatt i henholdsvis SEKV. ID Nr:17 og 18.

25 **14.** Antistoffene for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvor:

(a) anti-KIR antistoffet og anti-PD-1 antistoffet er for administrering samtidig i en enkel formulering; eller

30 (b) anti-KIR antistoffet og anti-PD-1 antistoffet er formulert for separat administrering; eller

(c) anti-KIR antistoffet og anti-PD-1 antistoffet er for administrering samtidig; eller

(d) anti-KIR antistoffet og anti-PD-1 antistoffet er for administrering sekvensielt; eller

35 (e) anti-PD-1 antistoffet er for administrering først etterfulgt av administrering av anti-KIR antistoffet; eller

(f) anti-KIR antistoffet er for administrering først etterfulgt av administrering av anti-PD-1 antistoffet.

15. Et sett for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft i en human pasient, hvor settet omfatter:

(a) en dose av et anti-KIR antistoff som omfatter CDR1, CDR2 og CDR3 domenene i en tung kjedes variable region som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 3, og CDR1, CDR2 og CDR3 domenene i en lett kjedes variable region som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 5;

(b) en dose av et anti-PD-1 antistoff som omfatter CDR1, CDR2 og CDR3 domenene i en tung kjedes variable region som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 19, og CDR1, CDR2 og CDR3 domenene i en lett kjedes variable region som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 21; og

(c) instruksjoner for anvendelse av anti-KIR antistoffet og anti-PD-1 antistoffet i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-14.

16. Et anti-KIR antistoff som omfatter CDR1, CDR2 og CDR3 domenene i en tung kjedes variable region som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 3, og CDR1, CDR2 og CDR3 domenene i en lett kjedes variable region som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 5, for anvendelse i behandling av et individ, hvor anti-KIR antistoffet er for ko-administrering med et anti-PD-1 antistoff som omfatter CDR1, CDR2 og CDR3 domenene i en tung kjedes variable region som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 19, og CDR1, CDR2 og CDR3 domenene i en lett kjedes variable region som har sekvensen fremsatt i SEKV. ID Nr.: 21, i minst én syklus, hvor for hver syklus to doser av anti-KIR antistoffet administreres med en dose på 0,1, 0,3, 1, 3, 6, eller 10 mg/kg og fire doser av anti-PD-1 antistoffet administreres med en dose på 3 mg/kg.