



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2970473 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.01.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.08.16
(86)	European Application Nr.	14717294.4
(86)	European Filing Date	2014.03.12
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.14, US, 201361783184 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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, US-USA
(72)	Inventor	BARNHART, Bryan, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543, US-USA JURE-KUNKEL, Maria, N., Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandberg Innovation AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	COMBINATION OF DR5 AGONIST AND ANTI-PD-1 ANTAGONIST AND METHODS OF USE
(56)	References Cited:	K. TAKEDA ET AL: "Combination Therapy of Established Tumors by Antibodies Targeting Immune Activating and Suppressing Molecules", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 184, no. 10, 16 April 2010 (2010-04-16), pages 5493-5501, XP055123617, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.0903033, MATTHEW VANNEMAN ET AL: "Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment", NATURE REVIEWS CANCER, vol. 12, no. 4, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 237-251, XP055045378, ISSN: 1474-175X, DOI: 10.1038/nrc3237, STEPHEN J DEMAREST ET AL: "Emerging antibody combinations in oncology", MABS, LANDES BIOSCIENCE, US, vol. 3, no. 4, 1 July 2011 (2011-07-01), pages 338-351, XP002690158, ISSN: 1942-0870, DOI: 10.4161/MABS.3.4.16615, TOMOYASU UNO ET AL: "Eradication of established tumors in mice by a combination antibody-based therapy", NATURE MEDICINE, vol. 12, no. 6, 7 May 2006 (2006-05-07), pages 693-698, XP055123624, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/nm1405

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 PD-1-antagonist og en DR5-agonist for anvendelse i en fremgangsmåte for å
5 behandle kreft, hvor PD-1-antagonisten er et anti-PD-1-antistoff eller et antigenbindende
fragment derav, og DR5-agonisten er et anti-DR5-antistoff eller et antigenbindende
fragment derav.

2. En PD-1-antagonist for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kreft, hvor
10 fremgangsmåten ytterligere omfatter å administrere en DR5-agonist, hvor PD-1-
antagonisten er et anti-PD-1-antistoff eller et antigenbindende fragment derav, og DR5-
agonisten er et anti-DR5-antistoff eller et antigenbindende fragment derav.

3. En DR5-agonist for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kreft, hvor
15 fremgangsmåten ytterligere omfatter å administrere en PD-1-antagonist, hvor PD-1-
antagonisten er et anti-PD-1-antistoff eller et antigenbindende fragment derav, og DR5-
agonisten er et anti-DR5-antistoff eller et antigenbindende fragment derav.

4. PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til et hvilket
20 som helst av kravene 1-3, hvor DR5-agonisten er valgt fra Lexatumumab, Tigatuzumab,
Conatumumab, Drozitumab, HGSTR2J/KMTRS, og LBY-135.

5. PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til et hvilket
som helst av kravene 1-4, hvor PD-1-antagonisten omfatter CDR1, CDR2 og CDR3
25 domenene i en tungkjedevariabel region som har sekvensen angitt i Sekv. ID Nr.: 13, og
CDR1, CDR2 og CDR3 domenene i en lettkjedevariabel region som har sekvensen angitt i
Sekv. ID Nr.: 15.

6. PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til et hvilket
30 som helst av kravene 1-5, hvor PD-1-antagonisten omfatter:

- (a) en tungkjedevariabel region CDR1 som har sekvensen angitt i Sekv. ID Nr.: 17;
- (b) en tungkjedevariabel region CDR2 som har sekvensen angitt i Sekv. ID Nr.: 18;
- (c) en tungkjedevariabel region CDR3 som har sekvensen angitt i Sekv. ID Nr.: 19;
- 35 (d) en lettkjedevariabel region CDR1 som har sekvensen angitt i Sekv. ID Nr.: 20;
- (e) en lettkjedevariabel region CDR2 som har sekvensen angitt i Sekv. ID Nr.: 21; og
- (f) en lettkjedevariabel region CDR3 som har sekvensen angitt i Sekv. ID Nr.: 22.

7. PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor PD-1-antagonisten omfatter tung- og lettkjedevariable regioner som har sekvenser angitt i henholdsvis Sekv. ID Nr.: 13 og 15.

5 **8.** PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor PD-1-antagonisten omfatter tung- og lettkjeder som har sekvenser som angitt i henholdsvis Sekv. ID Nr.: 11 og 12.

10 **9.** PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor å administrere PD-1-antagonisten og DR5-agonisten reduserer tumorstørrelsen med minst 50 %.

15 **10.** PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor å administrere PD-1-antagonisten og DR5-agonisten, reduserer tumorstørrelsen med minst 80 %.

20 **11.** PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor å administrere PD-1-antagonisten og DR5-agonisten resulterer i tumorvekst inhibisjon på minst 80 %.

25 **12.** PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor behandlingen produserer minst én terapeutisk effekt valgt fra en reduksjon i størrelsen til en tumor, reduksjon i antallet av metastatiske lesjoner over tid, komplett respons, delvis respons, og stabil sykdom.

13. PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor PD-1-antagonisten og DR5-agonisten er formulert for intravenøs administrering.

30 **14.** PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere PD-1-antagonisten før man administrerer DR5-agonisten.

35 **15.** PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere DR5-agonisten før man administrerer PD-1-antagonisten.

16. PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere DR5-agonisten og PD-1-antagonisten samtidig.

5 **17.** PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-16, hvor kreften er en kreft valgt fra leukemi, lymfom, blastom, karsinom og sarkom.

10 **18.** PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-16, hvor kreften er valgt fra kronisk myeloid leukemi, akutt lymfoblastisk leukemi, Philadelphia-kromosom-positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL), plateepitelkarsinom, små-cellet lungekreft, ikke-små-cellet lungekreft, gliom, gastrointestinalkreft, kreft som utgår fra nyrevev, eggstokkreft, leverkreft, kolorektalkreft, endometriekreft, nyrekreft, prostatakreft, skjoldbruskkjertelkreft, 15 neuroblastom, bukspyttkjertelkreft, glioblastom multiform, livmorhalskreft, magekreft, blærekreft, hepatom, brystkreft, kolonkarsinom, og hode- og nakkekreft, magekreft, kimcelle tumor, pediatrik sarkom, sinonasal naturlig morder, multiple myelom, akutt myelogen leukemi (AML), og kronisk lymfocytisk leukemi (CML).

20 **19.** PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-18, hvor fremgangsmåten for å behandle kreft ytterligere omfatter å administrere et ytterligere terapeutisk middel.

25 **20.** PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til krav 19, hvor det ytterligere terapeutiske midlet er et cytotoxin eller et kjemoterapeutisk middel.

21. PD-1-antagonisten og/eller DR5-agonisten for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-20, hvor individet som skal behandles er et menneske.

30 **22.** En sammensetning som omfatter en PD-1-antagonist og en DR5-agonist, hvor PD-1-antagonisten er et anti-PD-1-antistoff eller et antigenbindende fragment derav, og DR5-agonisten er et anti-DR5-antistoff eller et antigenbindende fragment derav.

35 **23.** Sammensetningen ifølge krav 22 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kreft.

24. Et sett for å behandle en kreft i et individ, settet omfatter:

(a) en dose av en PD-1-antagonist;

(b) en dose av en DR5-agonist; og

(c) instruksjoner for anvendelse av PD-1-antagonisten og DR5-agonisten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-23,

- 5 hvor PD-1-antagonisten er et anti-PD-1-antistoff eller et antigenbindende fragment derav, og DR5-agonisten er et anti-DR5-antistoff eller et antigenbindende fragment derav.