



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3021869 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

A01K 67/027 (2006.01)

C07K 14/705 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (45) Translation Published 2020.09.21
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.07.15
- (86) European Application Nr. 14750063.1
- (86) European Filing Date 2014.07.16
- (87) The European Application's Publication Date 2016.05.25
- (30) Priority 2013.07.16, US, 201361846941 P, 2013.08.13, US, 201361865582 P
2014.03.10, US, 201461950754 P, 2014.04.29, US, 201461985884 P
2014.05.12, US, 201461992109 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 F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits
- (72) Inventor GROGAN, Jane, c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA
JOHNSTON, Robert, J., c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA
IRVING, Bryan, c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA
HACKNEY, Jason, c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA
YU, Xin, c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA
EATON, Dan, c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA
BOWLES, Kristin, c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA
COMPS-AGRAR, Laetitia, c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA
- (74) Agent or Attorney PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **METHODS OF TREATING CANCER USING PD-1 AXIS BINDING ANTAGONISTS AND TIGIT INHIBITORS**

(56) References Cited: WO-A2-2009/126688, WO-A1-2010/077634, WO-A1-2006/121168, WO-A2-2011/066342

- NICOLE JOLLER ET AL: "Immune checkpoints in central nervous system autoimmunity", IMMUNOLOGICAL REVIEWS, vol. 248, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 122-139, XP055145273,
- CHRISTOPHER J CHAN ET AL: "Receptors that interact with nectin and nectin-like proteins in the immunosurveillance and immunotherapy of cancer", CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY, vol. 24, no. 2, 1 April 2012 (2012-04-01), pages 246-251, XP055147483, ISSN: 0952-7915, DOI: 10.1016/j.coi.2012.01.009
- Laetitia Comps-Agrar ET AL: "TIGIT mediated T cell exhaustion in cancer is dependent on TIGIT/CD226 interaction (TUM2P.907)", The Journal of Immunology, vol. 192, no. S1, 1 May 2014 (2014-05-01), XP055254520,
- INOZUME T ET AL: "Development of a novel immunotherapy for melanoma which inhibits interaction between CD155 on melanoma cells and TIGIT on activated CTL", JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, vol. 133, no. Suppl. 1, May 2013 (2013-05) , page S3, XP002731507, & INTERNATIONAL INVESTIGATIVE DERMATOLOGY MEETING; EDINBURGH, UK; MAY 08 -11, 2013
- Q. ZHOU ET AL: "Coexpression of Tim-3 and PD-1 identifies a CD8+ T-cell exhaustion phenotype in mice with disseminated acute myelogenous leukemia", BLOOD, vol. 117, no. 17, 8 March 2011 (2011-03-08), pages 4501-4510, XP055147794, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2010-10-310425
- Jane Grogan ET AL: "TIGIT inhibits CD8+ T cell effector function during chronic viral infection and cancer (TUM7P.933) | The Journal of Immunology", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 192, no. Suppl. 1, 1 January 2014 (2014-01-01), page 203.15, XP055396554, US ISSN: 0022-1767
- P. YU ET AL: "Simultaneous inhibition of two regulatory T-cell subsets enhanced Interleukin-15 efficacy in a prostate tumor model", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 109, no. 16, 17 April 2012 (2012-04-17), pages 6187-6192, XP055147800, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1203479109
- SHAWN D BLACKBURN ET AL: "Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection", NATURE IMMUNOLOGY, vol. 10, no. 1, 30 November 2008 (2008-11-30), pages 29-37, XP055047746, ISSN: 1529-2908, DOI: 10.1038/ni.1679

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. Antistoff mot PD-L1-antagonister eller antigenbindende fragment derav og et antistoff mot TIGIT-antagonister eller antigenbindende fragment derav for anvendelse som et legemiddel.
2. Antistoff mot PD-L1-antagonister eller det antigenbindende fragmentet derav og antistoff mot TIGIT-antagonister eller antigenbindende fragment derav for anvendelse som et legemiddel ifølge krav 1, hvori legemidlet tjener til å behandle eller forsinke progresjon av kreft, redusere eller inhibere kreft eller tilbakefall av kreft, behandle eller forsinke progresjon av en immunrelatert sykdom, eller redusere eller inhibere progresjon av en immunrelatert sykdom hos et individ, hvori den immunrelaterte sykdommen er en ikke ferdigbehandlet akutt infeksjon, kronisk infeksjon eller tumorimmunitet.
3. Antistoff mot PD-L1-antagonister eller antigenbindende fragment derav og antistoff mot TIGIT-antagonister eller antigenbindende fragment derav for anvendelse som et legemiddel ifølge krav 1 eller 2, hvori legemidlet skal gis sammen med minst ett kjemoterapeutisk middel.
4. Antistoff mot PD-L1-antagonister eller antigenbindende fragment derav og antistoff mot TIGIT-antagonister eller antigenbindende fragment derav for anvendelse som et legemiddel ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori antistoffet mot TIGIT-antagonister eller det antigenbindende fragmentet derav er et humanisert antistoff, et kimært antistoff, et bispesifikt antistoff, et heterokonjugatantistoff eller et immuntoksin.
5. Antistoff mot PD-L1-antagonister eller antigenbindende fragment derav og antistoff mot TIGIT-antagonister eller antigenbindende fragment derav for anvendelse som et legemiddel ifølge krav 4, hvori antistoffet mot PD-L1-antagonister eller det antigenbindende fragmentet derav inhiberer bindingen av PD-L1 til PD-1, inhiberer bindingen av PD-L1 til B7-1 eller inhiberer bindingen av PD-L1 til både PD-1 og B7-1.
6. Antistoff mot PD-L1-antagonister eller antigenbindende fragment derav og antistoff mot TIGIT-antagonister eller antigenbindende fragment derav for anvendelse som et legemiddel ifølge krav 5, hvori antistoffet mot PD-L1-antagonister eller det antigenbindende fragmentet derav omfatter en tung

kjede som omfatter en HVR-H1-sekvens fra GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 17), en HVR-H2-sekvens fra AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 18) og en HVR-H3-sekvens fra RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 19); og en lett kjede som omfatter en HVR-L1-sekvens fra RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 20), en HVR-L2-sekvens fra SASFLYS (SEQ ID NO: 21) og en HVR-L3-sekvens fra QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 22).

7. Antistoff mot PD-L1-antagonister eller antigenbindende fragment derav og antistoff mot TIGIT-antagonister eller antigenbindende fragment derav for anvendelse som et legemiddel ifølge et hvilket som helst av kravene 2–6, hvori kreften er en ikke-småcellet lungekreft, en småcellet lungekreft, en nyrecellekreft, en kolorektal kreft, en eggstokkreft, en brystkreft, en bukspyttkjertelkreft, et gastrisk karsinom, en blærekreft, en spiserørskreft, et mesoteliom, et melanom, en kreft i hode/nakke, en skjoldbruskkjertelkreft, et sarkom, en prostatakreft, et glioblastom, en livmorhalskreft, et thymuskarsinom, en leukemi, et lymfom, et myelom, mycosis fungoides, merkelcellekreft eller en hematologisk malignitet.

8. Antistoff mot PD-L1-antagonister eller antigenbindende fragment derav og antistoff mot TIGIT-antagonister eller antigenbindende fragment derav for anvendelse som et legemiddel ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori antistoffet mot TIGIT-antagonister eller det antigenbindende fragmentet derav gis kontinuerlig eller periodisk.

9. Antistoff mot PD-L1-antagonister eller antigenbindende fragment derav og antistoff mot TIGIT-antagonister eller antigenbindende fragment derav for anvendelse som et legemiddel ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvori antistoffet mot TIGIT-antagonister eller det antigenbindende fragmentet derav gis før antistoffet mot PD-L1-antagonister eller det antigenbindende fragmentet derav, samtidig med antistoffet mot PD-L1-antagonister eller det antigenbindende fragmentet derav eller etter antistoffet mot PD-L1-antagonister eller det antigenbindende fragmentet derav.

10. Sett som omfatter et antistoff mot PD-L1-antagonister eller antigenbindende fragment derav, et antistoff mot TIGIT-antagonister eller antigenbindende fragment derav, og et pakningsvedlegg som omfatter instruksjoner om hvordan antistoffet mot PD-L1-antagonister eller det antigenbindende fragmentet derav og antistoffet mot TIGIT-antagonister eller

det antigenbindende fragmentet derav skal anvendes til å behandle eller forsinke progresjonen av kreft hos en person som har kreft.

11. Sett ifølge krav 10, hvori antistoffet mot TIGIT-antagonister eller det antigenbindende fragmentet derav er et humanisert antistoff, et kimært antistoff, et bispesifikt antistoff, et heterokonjugatantistoff eller et immuntoksin.

12. Sett ifølge krav 10 eller 11, hvori antistoffet mot PD-L1-antagonister eller det antigenbindende fragmentet derav omfatter en tung kjede som omfatter en HVR-H1-sekvens fra **GFTFSDSWIH** (SEQ ID NO: 17), en HVR-H2-sekvens fra **AWISPYGGSTYYADSVKG** (SEQ ID NO: 18) og en HVR-H3-sekvens fra **RHWPGGFDY** (SEQ ID NO: 19); og en lett kjede som omfatter en HVR-L1-sekvens fra **RASQDVSTAVA** (SEQ ID NO: 20), en HVR-L2-sekvens fra **SASFLYS** (SEQ ID NO: 21) og en HVR-L3-sekvens fra **QQYLYHPAT** (SEQ ID NO: 22).