



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3036256 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	2021.02.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.10.28
(86)	European Application Nr.	14761460.6
(86)	European Filing Date	2014.08.18
(87)	The European Application's Publication Date	2016.06.29
(30)	Priority	2013.08.20, US, 201361867976 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	Merck Sharp & Dohme Corp., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA
(72)	Inventor	GU, Danling, 901 S. California Avenue, Palo Alto, California 94304, USA BEEBE, Amy M., 901 S. California Avenue, Palo Alto, California 94304, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	MODULATION OF TUMOR IMMUNITY
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/028683 WO-A1-2013/019906 DAVID A SCHAER ET AL: "Modulation of GITR for cancer immunotherapy", CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY, vol. 24, no. 2, 1 April 2012 (2012-04-01), pages 217-224, XP055150991, ISSN: 0952-7915, DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.011 LEI LU ET AL: "Combined PD-1 blockade and GITR triggering induce a potent antitumor immunity in murine cancer models and synergizes with chemotherapeutic drugs", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 12, no. 1, 7 February 2014 (2014-02-07), page 36, XP021176018, ISSN: 1479-5876, DOI: 10.1186/1479-5876-12-36 I. MELERO ET AL: "Clinical Development of Immunostimulatory Monoclonal Antibodies and Opportunities for Combination", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 19, no. 5, 1 March 2013 (2013-03-01), pages 997-1008, XP0055151065, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078- 0432.CCR-12-2214 KO K ET AL: "TREATMENT OF ADVANCED TUMORS WITH AGONISTIC ANTI-GITR MAB

AND ITS EFFECTS ON TUMOR-INFILTRATING FOXP3(+)CD25(+)CD4(+) REGULATORY T CELLS", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, US, vol. 202, no. 7, 3 October 2005 (2005-10-03), pages 885-891, XP009076415, ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/JEM.20050940

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 av en PD-1-antagonist som er et antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder til PD-1 og en GITR-agonist som er et antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder til GITR for bruk i en fremgangsmåte for behandling av en tumor hos en pasient, hvor PD-1-antagonisten og GITR-agonisten administreres samtidig eller sekvensielt.

2. Kombinasjon for bruk ifølge krav 1, hvor

a. PD-1-antagonisten er MK3475; og

b. GITR-agonisten er et antistoff eller antigenbindende fragment derav, som binder GITR, omfattende en lettkjede-immunoglobulin-variabel-region som omfatter aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 82

og

en tungkjede-immunoglobulin-variabel-region som omfatter aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 81.

3. Kombinasjon for bruk ifølge krav 2, hvor GITR-agonisten er et antistoff.

4. Kombinasjon for bruk ifølge krav 2, hvor GITR-agonist-antistoffet er humanisert.

5. Kombinasjon for bruk ifølge krav 1, hvor PD-1-antagonisten er MK-3475.

6. Kombinasjon for bruk ifølge krav 2, hvor GITR-agonisten er et antistoff, omfattende: et lettkjede-immunoglobulin-variabel-domene som omfatter en aminosyresekvens angitt i SEQ ID NO: 82, hvor aminosyre 31 er Q og aminosyre 57 er Q; og et tungkjede-immunoglobulin-variabel-domene som omfatter en aminosyresekvens som er aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 81.

7. Kombinasjon for bruk ifølge krav 1, hvor PD-1-antagonisten og GITR-agonisten administreres samtidig eller sekvensielt minst en gang.

8. Kombinasjon for bruk ifølge krav 1, hvor PD-1-antagonisten og GITR-agonisten administreres samtidig eller sekvensielt minst to ganger.

9. Kombinasjon for bruk ifølge krav 1, hvor tumoren er en tumor i avansert stadium.

10. Kombinasjon for bruk ifølge krav 9, hvor tumoren i avanserte stadium er valgt fra gruppen bestående av skivepitelkreft, småcelle-lungekreft, ikke-småcelle-lungekreft, gastrointestinalkreft, pankreaskreft, glioblastom, gliom, livmorhalskreft, eggstokkreft, leverkreft, hepatisk karsinom, hepatom, blærekreft, brystkreft, tykktarmskreft, kolorektal kreft, endometrial karsinom, myelom, multippel myelom, spyttkjertelkarsinom, nyrekreft, nyrecellekarsinom, Wilms tumorer, basalcellekarsinom , melanom, prostatakreft, vulvaskreft, skjoldbruskkjertelkreft, testikkelkreft og spiserørskreft.

11. Et bispesifikt antistoff eller antigenbindende fragment derav for bruk ved behandling av en tumor hos en pasient, omfattende en første arm som binder seg til PD-1 eller PD-L1 og antagoniserer PD-1-aktivitet, som er et antigenbindende fragment av MK-3475, og en andre arm som binder seg til GITR og agoniserer GITR-aktivitet, som er et antigenbindende fragment, omfattende en lettkjede-immunoglobulin-variabel-region som omfatter aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 82 og en tungkjede-immunoglobulin-variabel-region som omfatter aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 81.

12. Bispesifikt antistoff eller antigenbindende fragment derav for bruk ifølge krav 13, hvor den andre armen har:

- a) et tungkjede-immunoglobulin-variabel-domene som omfatter en aminosyresekvens angitt i SEQ ID NO: 81; og
- b) et lettkjede-immunoglobulin-variabel-domene som omfatter aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 82, hvor aminosyren 31 er Q og aminosyren 57 er Q.

13. Bispesifikt antistoff eller antigenbindende fragment derav for bruk ifølge krav 12, hvor tumoren er en tumor i avansert stadium.

14. Bispesifikt antistoff eller antigenbindende fragment derav for bruk ifølge krav 16, hvor tumoren i avanserte stadium er valgt fra gruppen bestående av skivepitelkreft, småcelle-lungekreft, ikke-småcelle-lungekreft, gastrointestinalkreft, pankreaskreft, glioblastom, gliom, livmorhalskreft, eggstokkreft, leverkreft, hepatisk karsinom, hepatom, blærekreft, brystkreft, tykktarmskreft, kolorektal kreft, endometrial karsinom, myelom, multippel myelom, spyttkjertelkarsinom, nyrekreft, nyrecellekarsinom, Wilms tumorer, basalcellekarsinom , melanom, prostatakreft, vulvaskreft, skjoldbruskkjertelkreft, testikkelkreft og spiserørskreft.

15. Farmasøytisk kombinasjon, omfattende en PD-1-antagonist og en GITR-agonist, hvor:

- a) PD-1-antagonisten er MK-3475, og

b) GITR-agonisten er et antistoff, omfattende:

lett-immunoglobulin-kjeden som omfatter aminosyresekvensen angitt i SEQ
ID NO: 82; og

tung-immunoglobulin-kjeden som omfatter aminosyresekvensen angitt i
SEQ ID NO: 81.

5

16. Farmasøytisk kombinasjon ifølge krav 15, hvor lett-immunoglobulin-kjeden omfatter aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 82, hvor aminosyren 31 er Q og aminosyren 57 er Q.

10

17. Kombinasjon for bruk ifølge krav 1, hvor PD-1-antagonisten er BMS-936558.