



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3097121 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.06.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.12.19
(86)	European Application Nr.	15703384.6
(86)	European Filing Date	2015.01.23
(87)	The European Application's Publication Date	2016.11.30
(30)	Priority	2014.01.24, US, 201461931512 P 2014.10.03, US, 201462059676 P 2014.12.19, US, 201462094834 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	Dana-Farber Cancer Institute, Inc., 450 Brookline Avenue, Boston, MA 02115-5450, USA Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits President and Fellows of Harvard College, 17 Quincy Street, Cambridge, MA 02138, USA
(72)	Inventor	FREEMAN, Gordon, James, 305 Walnut Street, Brookline, MA 02445, USA SHARPE, Arlene, Helen, 305 Walnut Street, Brookline, MA 02445, USA BLATTLER, Walter, A., 197 Mason Terrace, Brookline, MA 02446-2768, USA MATARAZA, Jennifer, Marie, 631 Chestnut Hill Avenue, Brookline, MA 02445, USA SABATOS-PEYTON, Catherine, Anne, 17 Perkins Street, Newton, MA 02465, USA CHANG, Hwai, Wen, 1318 Shadow Hills Drive, San Marcos, CA 92069, USA FREY, Gerhard, Johann, 13768 Via Cima Bella, San Diego, CA 92129, USA
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **ANTIBODY MOLECULES TO PD-1 AND USES THEREOF**

(56) References
Cited: WO-A2-2008/083174, WO-A1-2009/101611, WO-A2-2009/114335, WO-A1-2006/121168, WO-A1-2004/056875, WO-A2-2010/036959
JOHN M. KIRKWOOD ET AL: "Immunotherapy of cancer in 2012", CA: A CANCER JOURNAL FOR CLINICIANS, vol. 62, no. 5, 1 September 2012 (2012-09-01), pages 309-335, XP055059122, ISSN: 0007-9235, DOI: 10.3322/caac.20132

OMID HAMID ET AL: "Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 369, no. 2, 11 July 2013 (2013-07-11) , pages 134-144, XP055182016, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1305133 cited in the application

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. Antistoffmolekyl som er i stand til å binde til human programmert død-1 (PD-1), som omfatter:

(a) en tungkjedevariabel region (VH) som omfatter en VHCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 4, en VHCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 5 og en VHCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 3; og en lett kjedevariabel region (VL) som omfatter en VLCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 13, en VLCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 14, og en VLCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 33, ifølge Chothia;

(b) en VH som omfatter en VHCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 1; en VHCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 2; og en VHCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 3; og en VL som omfatter en VLCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 10, en VLCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 11, og en VLCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 32 ifølge Kabat;

(c) en VH som omfatter en VHCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 224, en VHCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 5, og en VHCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 3; og en VL som omfatter en VLCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 13, en VLCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 14, og en VLCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 33, ifølge Chothia; eller

(d) en VH som omfatter en VHCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 224; en VHCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 2; og en VHCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 3; og en VL som omfatter en VLCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 10, en VLCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 11, og en VLCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 32, ifølge Kabat.

2. Antistoffmolekylet ifølge krav 1, hvori antistoffmolekylet er et humanisert antistoffmolekyl og/eller et monospesifikt antistoffmolekyl eller et bispesifikt antistoffmolekyl.

3. Antistoffmolekylet ifølge krav 1 eller 2, som har:

en tungkjedevariabel region som omfatter minst én, to, tre eller fire rammeverkregioner (FW-regioner) som omfatter aminosyresekvensen ifølge ethvert av SEQ ID NO: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166 eller 169, eller en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med denne eller ikke har mer enn to aminosyresubstitusjoner, innsettinger eller delesjoner sammenlignet med aminosyresekvensen ifølge ethvert av SEQ ID NO: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166 eller 169; og/eller

en lett kjedevariabel region som omfatter minst én, to, tre eller fire rammeverkregioner som omfatter aminosyresekvensen ifølge ethvert av SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191,

194, 196, 200, 202, 205 eller 208, eller en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med denne eller ikke har mer enn to aminosyresubstitusjoner, innsettinger eller delesjoner sammenlignet med aminosyresekvensen ifølge ethvert av 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205 eller 208.

- 5 4. Antistoffmolekylet ifølge ethvert av kravene 1-3, som omfatter:
et tungkjedevariabelt domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 38, 50, 82 eller 86 eller en aminosyresekvens som er minst 85 % identisk med ethvert av SEQ ID NO: 38, 50, 82 eller 86; og/eller
et lett kjedevariabelt domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 42, 46, 54,
10 58, 62, 66, 70, 74 eller 78 eller en aminosyresekvens som er minst 85 % identisk med ethvert av SEQ ID NO: 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74 eller 78.
5. Antistoffmolekylet ifølge ethvert av kravene 1-4, som omfatter:
et tungkjedevariabelt domene som omfatter en aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 82 eller SEQ ID NO: 86; og/eller
15 et lett kjedevariabelt domene som omfatter en aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 74, eller SEQ ID NO: 78.
6. Antistoffmolekylet ifølge ethvert av kravene 1-4, som omfatter:
en tungkjede som omfatter en aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 91,
20 SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 84, eller SEQ ID NO: 88; og/eller
en lett kjede som omfatter en aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 76, eller SEQ ID NO: 80.
7. Antistoffmolekylet ifølge ethvert av kravene 1-4, som omfatter:
25 (a) et tungkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 38, og et lett kjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 42;
(b) et tungkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 38, og et lett kjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 66;
(c) et tungkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 38, og et lett kjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 70;
30 (d) et tungkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 50, og et lett kjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 70;
(e) et tungkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 38, og et lett kjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 46;

- (f) et tungkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 50, og et lettkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 46;
- (g) et tungkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 50, og et lettkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 54;
- 5 (h) et tungkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 38, og et lettkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 54;
- (i) et tungkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 38, og et lettkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 58;
- (j) et tungkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 38, og et lettkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 62;
- 10 (k) et tungkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 50, og et lettkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 66;
- (l) et tungkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 38, og et lettkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 74;
- 15 (m) et tungkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 38, og et lettkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 78;
- (n) et tungkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 82, og et lettkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 70;
- (o) et tungkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 82, og et lettkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 66;
- 20 eller
- (p) et tungkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 86, og et lettkjedevariabelt domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 66.
8. Antistoffmolekylet ifølge ethvert av kravene 1-7, som omfatter:
- 25 (a) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 91, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 44;
- (b) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 91, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 56;
- (c) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 91, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 68;
- 30 (d) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 91, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 72;
- (e) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 102, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 72;

- (f) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 40, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 44;
 - (g) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 40, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 48;
 - 5 (h) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 52, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 48;
 - (i) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 52, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 56;
 - (j) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 40, og en lettkjede
10 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 56;
 - (k) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 40, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 60;
 - (l) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 40, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 64;
 - 15 (m) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 52, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 68;
 - (n) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 40, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 68;
 - (o) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 52, og en lettkjede
20 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 72;
 - (p) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 40, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 72;
 - (q) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 40, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 76;
 - 25 (r) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 40, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 80;
 - (s) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 84, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 72;
 - (t) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 84, og en lettkjede
30 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 68; eller
 - (u) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 88, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 68.
9. Antistoffmolekylet ifølge ethvert av kravene 1-8, som er et monoklonalt antistoff, et Fab, et F(ab')₂, Fv eller et enkeltkjede-Fv-fragment (scFv); eller omfatter

en tungkjedekonstant region valgt fra IgG1, IgG2, IgG3 og IgG4; og/eller

en lett kjedekonstant region valgt fra de lett kjedekonstante regionene av kappa eller lambda.

10. Antistoffmolekylet ifølge krav 9, som omfatter:

- (a) en human IgG4-tungkjedekonstant region med en mutasjon i posisjon 228 i henhold til EU-nummerering eller posisjon 108 ifølge SEQ ID NO: 212 eller 214 og en kappalett kjedekonstant region;
- (b) en human IgG4-tungkjedekonstant region med en serin- til prolinmutasjon i posisjon 228 i henhold til EU-nummerering eller posisjon 108 ifølge SEQ ID NO: 212 eller 214 og en kappalett kjedekonstant region;
- 10 (c) en human IgG1-tungkjedekonstant region med en asparagin- til alaninmutasjon i posisjon 297 i henhold til EU-nummerering eller posisjon 180 ifølge SEQ ID NO: 216 og en kappalett kjedekonstant region;
- (d) en human IgG1-tungkjedekonstant region med en aspartat- til alaninmutasjon i posisjon 265 i henhold til EU-nummerering eller posisjon 148 ifølge SEQ ID NO: 217 og Prolinje til Alaninmutasjon i posisjon 329 i henhold til EU-nummerering eller posisjon 212 ifølge SEQ ID NO: 217, og en kappalett kjedekonstant region; eller
- 15 (e) en human IgG1-tungkjedekonstant region med en Leucin- til alaninmutasjon i posisjon 234 i henhold til EU-nummerering eller posisjon 117 ifølge SEQ ID NO: 218 og Leucin- til Alanin-mutasjon i posisjon 235 i henhold til EU-nummerering eller posisjon 118 ifølge SEQ ID NO: 218, og en kappalett kjedekonstant region.
- 20 11. Antistoffmolekylet ifølge ethvert av kravene 1-10, som:
 - (a) er i stand til å binde til human PD-1 med en dissosiasjonskonstant (K_D) på mindre enn ca. 0,2 nM;
 - (b) binder et ekstracellulært Ig-lignende domene av PD-1; og/eller
 - 25 (c) er i stand til å redusere binding av PD-1 til PD-L1 og PD-L2 eller til en celle som uttrykker PD-L1 og PD-L2.
12. Antistoffmolekylet ifølge ethvert av kravene 1-11, hvori antistoffmolekylet har en første bindingsspesifisitet for PD-1 og en andre bindingsspesifisitet for TIM-3, LAG-3, CEACAM-1, CEACAM-5, PD-L1 eller PD-L2; og/eller
- 30 hvori antistoffmolekylet omfatter et antigenbindende fragment til et antistoff, et halvt antistoff eller et antigenbindende fragment til et halvt antistoff.
13. Farmasøytisk sammensetning som omfatter antistoffet ifølge ethvert av kravene 1-12, og en farmasøytisk akseptabel bærer, hjelpestoff eller stabilisator.
14. Nukleinsyre som koder for de tung- og lett kjedevARIABLE regionene til antistoffet til

antistoffmolekylet ifølge ethvert av kravene 1-12.

15. Nukleinsyre som koder for tungkjede-CDR-er 1-3 og lettkjede-CDR-er 1-3 til antistoffmolekylet ifølge ethvert av kravene 1-12,

hvor i nukleinsyren omfatter en nukleotidsekvens ifølge SEQ ID NO: 108-120, 223, 122-132, eller 133-146.

16. Nukleinsyren ifølge krav 15, som omfatter:

en nukleotidsekvens som koder for et tungkjedevariabelt domene, hvor i nukleotidsekvensen omfatter ethvert av SEQ ID NO: 39, 51, 83, 87, 90, 95, eller 101 eller er minst 85 % identisk med ethvert av SEQ ID NO: 39, 51, 83, 87, 90, 95 eller 101; og/eller

en nukleotidsekvens som koder for et lettkjedevariabelt domene, hvor i nukleotidsekvensen omfatter ethvert av SEQ ID NO: 43, 47, 55, 59, 63, 67, 71, 75, 79, 93, 97, 99, 104 eller 106, eller er minst 85 % identisk med ethvert av SEQ ID NO: 43, 47, 55, 59, 63, 67, 71, 75, 79, 93, 97, 99, 104 eller 106.

17. Nukleinsyren ifølge krav 16, som omfatter:

en nukleotidsekvens som koder for en tungkjede, hvor i nukleotidsekvensen omfatter ethvert av SEQ ID NO: 41, 53, 85, 89, 92, 96 eller 103 eller er minst 85 % identisk med ethvert av SEQ ID NO: 41, 53, 85, 89, 92, 96 eller 103 og/eller

en nukleotidsekvens som koder for en lettkjede, hvor i nukleotidsekvensen omfatter ethvert av SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 eller 107, eller er minst 85 % identisk med ethvert av SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 eller 107.

18. Ekspresjonsvektor som omfatter nukleinsyren ifølge ethvert av kravene 14-17.

19. Vertscelle som omfatter nukleinsyren ifølge ethvert av kravene 14-17.

20. Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoffmolekyl ifølge ethvert av kravene 1-12, som omfatter dyrking av vertscellen i krav 19 under forhold som er egnet for genuttrykk.

21. Fremgangsmåte for å detektere PD-1 i en biologisk prøve, som omfatter (i) å bringe prøven eller individet i kontakt med et antistoffmolekyl ifølge ethvert av kravene 1-12 under forhold som tillater interaksjon mellom antistoffmolekylet og polypeptidet å forekomme, og (ii) å detektere dannelse av et kompleks mellom antistoffmolekylet og prøven eller individet.

22. Fremgangsmåte for å detektere PD-1 i en biologisk prøve ifølge krav 21, hvor i trinn (i) i tillegg omfatter å bringe en referanseprøve eller et individ i kontakt med et antistoffmolekyl ifølge ethvert av kravene 1-12 under forhold som tillater interaksjon av antistoffmolekylet og polypeptidet å forekomme, og trinn (ii) omfatter i tillegg detektering av dannelse av et kompleks mellom antistoffmolekylet og referanseprøven eller individet.

23. Antistoffmolekyl ifølge ethvert av kravene 1-12, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 13, for anvendelse i en fremgangsmåte for å stimulere en immunrespons eller behandling av en krefttype eller en smittsom sykdom hos et individ.

24. Antistoffmolekylet, eller farmasøytisk sammensetning, for anvendelse ifølge krav 23, hvori individet har eller er identifisert som å ha én eller flere av:

- (a) en krefttype som uttrykker PD-L1;
- (b) en krefttype som er positiv for en, to eller alle PD-L1, CD8, IFN- γ ;
- (c) en krefttype som er trippel positiv for PD-L1, CD8 og IFN- γ ; eller
- (d) en krefttype som er tumorinfiltrerende lymfocytt (TIL)-positiv.

25. Antistoffmolekyl, eller en farmasøytisk sammensetning, for anvendelse ifølge ethvert av kravene 23 eller 24, hvori:

antistoffmolekylet eller den farmasøytiske sammensetningen administreres i en dose på ca. 1 til 30 mg/kg eller i en dose på ca. 1 til 5 mg/kg; og/eller

hvor antistoffmolekylet eller den farmasøytiske sammensetningen administreres én gang i uken til én gang hver 2., 3. eller 4. uke.