



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3178849 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.03.20
(86)	European Application Nr.	16197459.7
(86)	European Filing Date	2014.09.18
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.14
(30)	Priority	2013.09.20, US, 201361880606 P 2014.06.19, US, 201462014471 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 08543-4000, USA
(72)	Inventor	KORMAN, Alan J., 700 Bay Road, Redwood City, CA 94063, USA LONBERG, Nils, 700 Bay Road, Redwood City, CA 94063, USA FONTANA, David J., 1201 Eastlake Avenue E., Seattle, WA 98102, USA GUTIERREZ, Andres A., Route 206&Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA SELBY, Mark J., 700 Bay Road, Redwood City, CA 94063, USA LEWIS, Katherine E., 1201 Eastlake Avenue E., Seattle, WA 98102, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	COMBINATION OF ANTI-LAG-3 ANTIBODIES AND ANTI-PD-1 ANTIBODIES TO TREAT TUMORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/008218, WO-A2-2010/019570, WO-A1-2015/016718 STEPHEN R GODING ET AL: "Combination of adoptive cell transfer, anti-PD-L1 and anti-LAG-3 antibodies for the treatment of recurrent tumors Better with more", ONCOIMMUNOLOGY,, vol. 2, no. 8, 22 October 2013 (2013-10-22), pages e25050-1, XP002734389, ISSN: 2162-4011, DOI: 10.4161/ONCI.25050 [retrieved on 2013-05-20] S.-R. WOO ET AL: "Immune Inhibitory Molecules LAG-3 and PD-1 Synergistically Regulate T-cell Function to Promote Tumoral Immune Escape", CANCER RESEARCH, vol. 72, no. 4, 20 December 2011 (2011-12-20), pages 917-927, XP055151722, ISSN: 0008-5472, DOI:

10.1158/0008-5472.CAN-11-1620

BRISTOL-MYERS SQUIBB: "View of NCT01968109 on 2014_06_20; Safety Study of Anti-LAG-3 With and Without Anti-PD-1 in the Treatment of Solid Tumors", INTERNET CITATION, 20 June 2014 (2014-06-20), pages 1-4, XP002734391, Retrieved from the Internet:

URL: https://clinicaltrials.gov/archive/NCT_01968109/2014_06_20 [retrieved on 2015-01-13]

AGRAWAL S ET AL: "Clinical pharmacokinetics (PK) of BMS-936558, a fully human anti-PD-1 monoclonal antibody", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY; 2012 ASCO ANNUAL MEETING, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US , vol. 30, no. suppl 14 January 2015 (2015-01-14), page 1, XP002734393, ISSN: 0732-183X Retrieved from the Internet:

URL: <http://meetinglibrary.asco.org/content/98623-114> [retrieved on 2015-01-13]

TURNIS M E ET AL: "Combinatorial Immunotherapy: PD-1 may not be LAG-ing behind any more", ONCOIMMUNOLOGY,, vol. 1, no. 7, 1 October 2012 (2012-10-01) , pages 1172-1174, XP002734390, ISSN: 2162-4011, DOI: 10.4161/ONCI.20593

BRISTOL-MYERS SQUIBB: "View of NCT02061761 on 2014_08_28; Safety Study of Anti-LAG-3 in CLL, HL and NHL", INTERNET CITATION, 28 August 2014 (2014-08-28), pages 1-4, XP002734392, Retrieved from the Internet: URL: https://clinicaltrials.gov/archive/NCT_02061761/2014_08_28 [retrieved on 2015-01-13]

BRISTOL-MYERS SQUIBB: "View of NCT01968109 on 2014_05_07", , 7 May 2014 (2014-05-07), Retrieved from the Internet: URL: https://clinicaltrials.gov/archive/NCT_01968109/2014_05_07 [retrieved on 2018-01-25]

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 produkt omfattende et anti-LAG-3-antistoff og et anti-PD-1-antistoff for kombinert
5 bruk i behandling av en fast tumor i en human pasient,
hvor behandlingen omfatter minst én administreringssyklus, hvor syklusen er en periode
på åtte uker, hvor for hver av de minst ene syklusene administreres fire doser av anti-
LAG-3-antistoffet i en dose på 3, 20, 80 eller 240 mg og fire doser av anti-PD-1
antistoffet administreres i en dose på 80 eller 240 mg;
10 anti-LAG-3-antistoffet omfatter tung- og lett-kjede variabel-regioner som omfatter
sekvensene angitt i SEQ ID NO: 3 og respektive 5; og
anti-PD-1 antistoffet omfatter

(a) en tungkjede variabel-region CDR1 som omfatter sekvensen som er angitt i
SEQ ID NO: 23;

15 (b) en tungkjede variabel-region CDR2 som omfatter sekvensen som er angitt i
SEQ ID NO: 24;

(c) en tungkjede variabel-region CDR3 som omfatter sekvensen som er angitt i
SEQ ID NO: 25;

(d) en lettkjede variabel-region CDR1 som omfatter sekvensen som er angitt i SEQ
20 ID NO: 26;

(e) en lettkjede variabel-region CDR2 som omfatter sekvensen som er angitt i SEQ
ID NO: 27; og

(f) en lettkjede variabel-region CDR3 som omfatter sekvensen som er angitt i SEQ
ID NO: 28.

25 2. Et anti-LAG-3-antistoff for bruk i behandling av en fast tumor i en human pasient,
hvor behandlingen omfatter minst én administreringssyklus, hvor syklusen er en periode
på åtte uker, hvor for hver av de minst ene syklusene administreres fire doser av anti-
LAG-3-antistoffet i en dose på 3, 20, 80 eller 240 mg og fire doser av et anti-PD-1-
30 antistoff administreres i en dose på 80 eller 240 mg;
anti-LAG-3-antistoffet omfatter tung- og lett-kjede variabel-regioner som omfatter
sekvensene angitt i SEQ ID NO: 3 og respektive 5; og
anti-PD-1 antistoffet omfatter

(a) en tungkjede variabel-region CDR1 som omfatter sekvensen som er angitt i
35 SEQ ID NO: 23;

(b) en tungkjede variabel-region CDR2 som omfatter omfattende sekvensen som
er angitt i SEQ ID NO: 24;

(c) en tungkjede variabel-region CDR3 som omfatter sekvensen som er angitt i
SEQ ID NO: 25;

(d) en lettkjede variabel-region CDR1 som omfatter sekvensen som er angitt i SEQ ID NO: 26;

(e) en lettkjede variabel-region CDR2 som omfatter sekvensen som er angitt i SEQ ID NO: 27; og

5 (f) en lettkjede variabel-region CDR3 som omfatter sekvensen som er angitt i SEQ ID NO: 28.

3. Et anti-PD-1 antistoff for bruk i behandling av en fast tumor i en human pasient, hvor behandlingen omfatter minst en administreringssyklus, hvor syklusen er en periode
10 på åtte uker, hvor for hver av de minst ene syklusene administreres fire doser av et anti-LAG-3-antistoff i en dose på 3, 20, 80 eller 240 mg og fire doser av anti-PD-1 antistoffet administreres i en dose på 80 eller 240 mg;
anti-PD-1 antistoffet omfatter

15 (a) en tungkjede variabel-region CDR1 som omfatter sekvensen som er angitt i SEQ ID NO: 23;

(b) en tungkjede variabel-region CDR2 som omfatter omfattende sekvensen som er angitt i SEQ ID NO: 24;

(c) en tungkjede variabel-region CDR3 som omfatter sekvensen som er angitt i SEQ ID NO: 25;

20 (d) en lettkjede variabel-region CDR1 som omfatter sekvensen som er angitt i SEQ ID NO: 26;

(e) en lettkjede variabel-region CDR2 som omfatter sekvensen som er angitt i SEQ ID NO: 27; og

25 (f) en lettkjede variabel-region CDR3 som omfatter sekvensen som er angitt i SEQ ID NO: 28; og

anti-LAG-3-antistoffet omfatter tung- og lett-kjede variabel-regioner som omfatter sekvensene angitt i SEQ ID NO: 3 og respektive 5.

4. Anti-LAG-3-antistoffet og / eller anti-PD-1-antistoffet for bruk ifølge et hvilket som
30 helst av kravene 1-3, hvor behandlingen omfatter administrering av anti-LAG-3 antistoffet og anti-PD-1 antistoffet ved følgende doser:

(a) 3 mg anti-LAG-3 antistoff og 80 mg anti-PD-1 antistoff;

(b) 3 mg anti-LAG-3 antistoff og 240 mg anti-PD-1 antistoff;

(c) 20 mg anti-LAG-3 antistoff og 240 mg anti-PD-1 antistoff;

35 (d) 80 mg anti-LAG-3 antistoff og 240 mg anti-PD-1 antistoff; eller

(e) 240 mg anti-LAG-3 antistoff og 240 mg anti-PD-1 antistoff.

5. Anti-LAG-3-antistoffet og / eller anti-PD-1-antistoffet for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor anti-PD-1 og anti-LAG-3-antistoffene er formulert for

intravenøs administrering.

6. Anti-LAG-3-antistoffet og / eller anti-PD-1-antistoffet for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor anti-PD-1 og anti-LAG-3-antistoffene er formulert tilsammen.

5

7. Anti-LAG-3-antistoffet og / eller anti-PD-1-antistoffet for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor anti-PD-1 og anti-LAG-3-antistoffene er formulert separat.

8. Anti-LAG-3-antistoffet og / eller anti-PD-1-antistoffet for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor behandlingen består av opptil 12 sykluser.

10

9. Anti-LAG-3-antistoffet og / eller anti-PD-1-antistoffet for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor behandlingen omfatter administrering av anti-PD-1-antistoffet på dagene 1, 15, 29, og 43 av hver syklus.

15

10. Anti-LAG-3-antistoffet og / eller anti-PD-1-antistoffet for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor behandlingen omfatter administrering av anti-LAG-3-antistoffet på dagene 1, 15, 29, og 43 av hver syklus.

11. Anti-LAG-3-antistoffet og / eller anti-PD-1-antistoffet for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor behandlingen omfatter administrering av anti-PD-1-antistoffet før administrering av anti-LAG -3 antistoff.

20

12. Anti-LAG-3-antistoffet og / eller anti-PD-1-antistoffet for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor behandlingen omfatter administrering av anti-PD-1-antistoffet etter administrering av anti-LAG- 3 antistoff.

25

13. Anti-LAG-3-antistoffet og / eller anti-PD-1-antistoffet for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor behandlingen omfatter administrering av anti-PD-1-antistoffet samtidig med anti-LAG-3 antistoff.

30

14. Anti-LAG-3-antistoffet og / eller anti-PD-1-antistoffet for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvor behandlingen frembringer minst en terapeutisk effekt valgt fra en reduksjon i størrelsen av en tumor, reduksjon i antall metastatiske lesjoner over tid, fullstendig respons, delvis respons og stabil sykdom.

35

15. Anti-LAG-3-antistoffet og / eller anti-PD-1-antistoffet for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, hvor den faste tumor er valgt fra melanom, ikke-småcelle lungekreft (NSCLC), humant papillomavirus (HPV)-relatert kreft

og gastrisk adeno-karsinom.

16. Anti-LAG-3-antistoffet og / eller anti-PD-1-antistoffet for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-15, hvor anti-LAG-3-antistoffet omfatter tung- og lett-kjeder som omfatter sekvensene angitt i SEQ ID NO: 1 og respektive 2.

17. Anti-LAG-3-antistoffet og / eller anti-PD-1-antistoffet for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-16, hvor anti-PD-1-antistoffet omfatter tung- og lett-kjede variabel-regioner som omfatter sekvensene angitt i SEQ ID NO: 19 og respektive 21.

18. Anti-LAG-3-antistoffet og / eller anti-PD-1-antistoffet for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-17, hvor anti-PD-1-antistoffet omfatter tung- og lett-kjeder som omfatter sekvensene som angitt i SEQ ID NO: 17 og respektive 18.

19. Et sett til bruk i behandling av en fast tumor i en human pasient, hvor settet omfatter:

(a) en dose av et anti-LAG-3-antistoff omfattende tung- og lett-kjede variabel-regioner omfattende sekvensene angitt i SEQ ID NO: 3 og respektive 5;

(b) en dose av et anti-PD-1 antistoff som omfatter

(a) en tungkjede variabel-region CDR1 som omfatter sekvensen som er angitt i SEQ ID NO: 23;

(b) en tungkjede variabel-region CDR2 som omfatter sekvensen som er angitt i SEQ ID NO: 24;

(c) en tungkjede variabel-region CDR3 som omfatter sekvensen som er angitt i SEQ ID NO: 25;

(d) en lettkjede variabel-region CDR1 som omfatter sekvensen som er angitt i SEQ ID NO: 26;

(e) en lettkjede variabel-region CDR2 som omfatter sekvensen som er angitt i SEQ ID NO: 27; og

(f) en lettkjede variabel-region CDR3 som omfatter sekvensen som er angitt i SEQ ID NO: 28; og

(c) instruksjoner for bruk av anti-LAG-3 antistoffet og anti-PD-1 antistoffet ifølge krav 1.