



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3212670 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	2021.05.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.12.23
(86)	European Application Nr.	15798264.6
(86)	European Filing Date	2015.10.28
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.06
(30)	Priority	2014.10.29, US, 201462072035 P 2015.05.05, US, 201562157368 P 2015.07.13, US, 201562192025 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	Five Prime Therapeutics, Inc., 111 Oyster Point Boulevard, South San Francisco, CA 94080, USA Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA
(72)	Inventor	WONG, Brian, Two Corporate Drive, South San Francisco, California 94080, USA HAMBLETON, Julie, Two Corporate Drive, South San Francisco, California 94080, USA SIKORSKI, Robert, Two Corporate Drive, South San Francisco, California 94080, USA MASTELLER, Emma, Two Corporate Drive, South San Francisco, California 94080, USA HESTIR, Kevin, Two Corporate Drive, South San Francisco, California 94080, USA BELLOVIN, David, Two Corporate Drive, South San Francisco, California 94080, USA LEWIS, Katherine E., Rt. 206&Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **COMBINATION THERAPY FOR CANCER**

(56) References
Cited: US-A1- 2015 073 129
 US-A1- 2013 309 250

US-A1- 2011 274 683

WO-A1-2013/132044

Anonymous: "Bristol-Myers Squibb and Five Prime Therapeutics Announce Exclusive Clinical Collaboration to Evaluate the Combination of Investigational Immunotherapies Opdivo (nivolumab) and FPA008 in Six Tumor Types", , 24 November 2014 (2014-11-24), pages 1-4, XP055243984, Retrieved from the Internet: URL:<http://news.bms.com/press-release/oncology/bristol-myers-squibb-and-five-prime-therapeutics-announce-exclusive-clinical-collaboration-to-evaluate-the-combination-of-investigational-immunotherapies-opdivo-and-fpa008-in-six-tumor-types> [retrieved on 2016-01-22]

CAROLA H RIES ET AL: "CSF-1/CSF-1R targeting agents in clinical development for cancer therapy", CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY, vol. 23, 1 August 2015 (201508-01), pages 45-51, XP055243143, NL ISSN: 1471-4892, DOI: 10.1016/j.coph.2015.05.008

RIES CAROLA H ET AL: "Targeting Tumor-Associated Macrophages with Anti-CSF-1R Antibody Reveals a Strategy for Cancer Therapy", CANCER CELL, vol. 25, no. 6, 16 June 2014 (201406-16), pages 846-859, XP028855510, ISSN: 1535-6108, DOI: 10.1016/J.CCR.2014.05.016 cited in the application

Anonymous: "Study of FPA008 in Combination With Nivolumab in Patients With Selected Advance Cancers", ClinicalTrials.gov, 17 August 2015 (201508-17), pages 1-4, XP055243978, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC_T02526017 [retrieved on 2016-01-22]

Y. ZHU ET AL: "CSF1/CSF1R Blockade Reprograms Tumor-Infiltrating Macrophages and Improves Response to T-cell Checkpoint Immunotherapy in Pancreatic Cancer Models", CANCER RESEARCH, vol. 74, no. 18, 31 July 2014 (2014-07-31) , pages 5057 -5069, XP055242334, US ISSN: 0008 -5472, DOI: 10.1158/0008 -5472.CAN-13-3723 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. Et anti-CSF1R antistoff og/eller en PD-1/PD-L1 inhibitor for bruk in en fremgangsmåte
5 for behandling av kreft in et subjekt;

hvor nevnte fremgangsmåte omfatter samtidig eller sekvensielt administrering til nevnte
subjekt et anti-CSF1R antistoff og en PD-1/PD-L1 inhibitor; og hvor:

anti-CSF1R antistoffet er valgt fra:

a) et antistoff som omfatter en tungkjede som omfatter sekvensen av SEQ
10 ID NO: 39 og en lettkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 46;

b) et antistoff som omfatter en tungkjede som omfatter en tungkjede (HC)
CDR1 som har sekvensen av SEQ ID NO: 15, en HC CDR2 som har
sekvensen av SEQ ID NO: 16, og en HC CDR3 som har sekvensen av SEQ
ID NO: 17, og en lettkjede som omfatter en lettkjede (LC) CDR1 som har
15 sekvensen av SEQ ID NO: 18, en LC CDR2 som har sekvensen av SEQ ID
NO: 19, og en LC CDR3 som har sekvensen av SEQ ID NO: 20; og

c) et antistoff som omfatter en tungkjede som omfatter sekvensen av SEQ
ID NO: 53 og en lettkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 60, og

PD-1/PD-L1 inhibitoren er et anti-PD-1 antistoff som er valgt fra:

a) et antistoff som omfatter en tungkjede som omfatter den variable
20 regionen av tungkjeden av nivolumab og en lettkjede som omfatter den
variable regionen av lettkjeden av nivolumab; og

b) et antistoff som omfatter en tungkjede som omfatter de tungkjede CDR-
ene av nivolumab, og en lettkjede som omfatter de lettkjede CDR-ene av
25 nivolumab.

2. Et anti-CSF1R antistoff og/eller en PD-1/PD-L1 inhibitor for bruk ifølge krav 1,
hvor den PD-1/PD-L1 inhibitoren er nivolumab.

3. Et anti-CSF1R antistoff og/eller en PD-1/PD-L1 inhibitor for bruk ifølge krav 1 eller 2,
30 hvor det anti-CSF1R antistoffet og den PD-1/PD-L1 inhibitoren er administrert samtidig.

4. Et anti-CSF1R antistoff og/eller en PD-1/PD-L1 inhibitor for bruk ifølge krav 1 eller 2,
hvor én eller flere doser av den PD-1/PD-L1 inhibitoren er administrert før administrering
35 av det anti-CSF1R antistoffet.

5. Et anti-CSF1R antistoff og/eller en PD-1/PD-L1 inhibitor for bruk ifølge krav 4,

hvor subjektet har mottatt en komplett kur av den PD-1/PD-L1 inhibitorterapien før administrering av det anti-CSF1R antistoffet og det anti-CSF1R antistoffet er eventuelt administrert during en annen kur av PD-1/PD-L1 inhibitorterapien.

5 **6.** Et anti-CSF1R antistoff og/eller en PD-1/PD-L1 inhibitor for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 5, hvor i det minste én dose av den PD-1/PD-L1 inhibitoren er administrert samtidig med den anti-CSF1R inhibitoren.

10 **7.** Et anti-CSF1R antistoff og/eller en PD-1/PD-L1 inhibitor for bruk ifølge krav 1 eller 2, hvor én eller flere doser av det anti-CSF1R antistoffet er administrert før administrering av den PD-1/PD-L1 inhibitoren.

15 **8.** Et anti-CSF1R antistoff og/eller en PD-1/PD-L1 inhibitor for bruk ifølge krav 7, hvor subjektet har mottatt i det minste to, i det minste tre, eller i det minste fire doser av det anti-CSF1R antistoffet før administrering av den PD-1/PD-L1 inhibitoren og eventuelt i det minste én dose av det anti-CSF1R antistoffet er administrert samtidig med den PD-1/PD-L1 inhibitoren.

20 **9.** Et anti-CSF1R antistoff og/eller en PD-1/PD-L1 inhibitor for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor det anti-CSF1R antistoffet er administrert ved en dose på 1, 2, eller 4 mg/kg.

25 **10.** Et anti-CSF1R antistoff og/eller en PD-1/PD-L1 inhibitor for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor den PD-1/PD-L1 inhibitoren er administrert ved en dose på 0,5-10 mg/kg.

30 **11.** Et anti-CSF1R antistoff og/eller en PD-1/PD-L1 inhibitor for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor den PD-1/PD-L1 inhibitoren er administrert ved en dose på 1 til 4 mg/kg, slik som 1, 2 eller 4 mg/kg, og det anti-CSF1R antistoffet er administrert ved en dose på 0,5 til 10 mg/kg.

35 **12.** Et anti-CSF1R antistoff og/eller en PD-1/PD-L1 inhibitor for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor det anti-CSF1R antistoffet og den PD-1/PD-L1 inhibitoren er administrert en gang hver 1., 2., 3., 4., eller 5. uke, slik som en gang hver uke, eller slik som en gang hver 2. uke, eller en gang hver 3. uke.

13. Et anti-CSF1R antistoff og/eller en PD-1/PD-L1 inhibitor for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor kreften er valgt fra ikke-småcelle lungekreft, melanoma, plateepitelkarsinom av hodet og halsen, ovarial kreft, pankreatisk kreft,

nyrecelle karcinom, hepatocellulær karcinom, blærekreft, malignt gliom, kolorektal kreft, og endometrial kreft.

14. Et anti-CSF1R antistoff og/eller en PD-1/PD-L1 inhibitor for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor kreften er tilbakevendende eller progressiv etter en terapi som er valgt fra kirurgi, kemoterapi, stråleterapi, eller en kombinasjon derav.

15. Et anti-CSF1R antistoff og/eller en PD-1/PD-L1 inhibitor for bruk ifølge til et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor kreften er valgt fra ikke-småcelle lungekreft, melanoma, plateepitelkarsinom av hodet og halsen, ovarial kreft, pankreatisk kreft, nyrecelle karcinom, hepatocellulær karcinom, blærekreft, endometrial kreft og malignt gliom; og

hvor det anti-CSF1R antistoffet er administrert ved en dose på 1, 2, eller 4 mg/kg en gang hver 1., 2., 3., 4., eller 5. uke, slik som en gang hver uke, eller slik som en gang hver 2. uke, eller en gang hver 3. uke og den PD-1/PD-L1 inhibitoren er administrert ved en dose på 0,5-10 mg/kg en gang hver 1., 2., 3., 4., eller 5. uke, slik som en gang hver uke, eller slik som en gang hver 2. uke, eller en gang hver 3. uke.

16. En sammensetning som omfatter et anti-CSF1R antistoff og en PD-1/PD-L1 inhibitor hvor:

det anti-CSF1R antistoffet er valgt fra:

a) et antistoff som omfatter en tungkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 39 og en lettkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 46;

b) et antistoff som omfatter en tungkjede som omfatter en tungkjede (HC) CDR1 som har sekvensen av SEQ ID NO: 15, enn HC CDR2 som har sekvensen av SEQ ID NO: 16, og en HC CDR3 som har sekvensen av SEQ ID NO: 17, og en lettkjede som omfatter en lettkjede (LC) CDR1 som har sekvensen av SEQ ID NO: 18, en LC CDR2 som har sekvensen av SEQ ID NO: 19, og en LC CDR3 som har sekvensen av SEQ ID NO: 20; og

c) et antistoff som omfatter en tungkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 53 og en lettkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 60, og

den PD-1/PD-L1 inhibitoren er et anti-PD-1 antistoff som er valgt fra:

a) et antistoff som omfatter en tungkjede som omfatter den variable regionen av tungkjeden av nivolumab og en lettkjede som omfatter den variable regionen av lettkjeden av nivolumab;

b) et antistoff som omfatter en tungkjede som omfatter de tungkjede CDR-ene av nivolumab, og en lettkjede som omfatter de lettkjede CDR-ene av nivolumab; og
c) nivolumab.