



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3322731 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

C12Q 1/6886 (2018.01)

A61K 39/00 (2006.01)

C12Q 1/70 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.05.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.01.13
(86)	European Application Nr.	16744626.9
(86)	European Filing Date	2016.07.14
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.23
(30)	Priority	2015.07.14, US, 201562192396 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, USA
(72)	Inventor	MANEKAS, Demetrios, 14 Yosemite Road, Howell, New Jersey 07731, USA GROSSO, Joseph, Rt. 206&Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA ANDERSON, Jeffrey, 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	METHOD OF TREATING CANCER USING IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR; ANTIBODY THAT BINDS TO PROGRAMMED DEATH-1 RECEPTOR (PD-1) OR PROGRAMMED DEATH LIGAND 1 (PD-L1)
(56)	References Cited:	WO-A2-2016/029073, WO-A1-2006/121168 Fury et al.: "CLINICAL ACTIVITY AND SAFETY OF MEDI4736, AN ANTI-PD-L1 ANTIBODY, IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER", , 1 January 2014 (2014-01-01), XP055307200, Retrieved from the Internet: URL: http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_4/iv341.1.short [retrieved on 2016-10-03] ROY S. HERBST ET AL: "Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients", NATURE, vol. 515, no. 7528, 26 November 2014 (2014-11-26), pages 563-567, XP055262130, United Kingdom ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature14011 DAN P. ZANDBERG ET AL: "The role of the PD-L1:PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck", ORAL ONCOLOGY, vol. 50, no. 7, 1 July 2014 (2014-07-01), pages 627-

632, XP055304459, GB ISSN: 1368-8375, DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.04.003

Robert L. Ferris: "Nivolumab confers significant OS benefit in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma", *HemOnc Today*, 16 April 2018 (2018-04-16), Retrieved from the Internet: URL: <https://www.healio.com/hematology-oncology/head-neck-cancer/news/online/%7B9c1a15f8f7d4-4cb6-b0c9-51dd2629a24f%7D/nivolumba-b-confers-significant-os-benefit-in-recurrent-or-metastatic-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma> [retrieved on 2019-08-06]

Seiwert et al: "Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Preliminary results from KEYNOTE-012 expansion cohort. -- Seiwert et al. 33 (18): LBA6008 -- ASCO Meeting Abstracts", , 29 May 2015 (2015-05-29), 2 June 2015 (2015-06-02), XP055307194, Retrieved from the Internet: URL: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/18_suppl/LBA6008 [retrieved on 2016-10-03]

IBRAHIM R ET AL: "PD-L1 Blockade for Cancer Treatment: MEDI4736", *SEMINARS IN ONCOLOGY*, W.B. SAUNDERS, US, vol. 42, no. 3, 1 June 2015 (2015-06-01), pages 474-483, XP008181041, ISSN: 0093-7754

M. K. KECK ET AL: "Integrative Analysis of Head and Neck Cancer Identifies Two Biologically Distinct HPV and Three Non-HPV Subtypes", *CLINICAL CANCER RESEARCH*, vol. 21, no. 4, 9 December 2014 (2014-12-09), pages 870-881, XP055307196, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2481

SEIWERT TANGUY Y ET AL: "Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial.", *THE LANCET. ONCOLOGY* JUL 2016, vol. 17, no. 7, July 2016 (2016-07), pages 956-965, XP002762502, ISSN: 1474-5488

LEE SYLVIA M ET AL: "A new addition to the PD-1 checkpoint inhibitors for non-small cell lung cancer-the anti-PDL1 antibody-MEDI4736.", *TRANSLATIONAL LUNG CANCER RESEARCH* DEC 2014, vol. 3, no. 6, December 2014 (2014-12), pages 408-410, XP002762500, ISSN: 2218-6751

R. STEWART ET AL: "Identification and Characterization of MEDI4736, an Antagonistic Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody", *CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH*, vol. 3, no. 9, 1 September 2015 (2015-09-01), pages 1052-1062, XP055247766, US ISSN: 2326-6066, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0191

JOEL SUNSHINE ET AL: "PD-1/PD-L1 inhibitors", *CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY*, vol. 23, 2 June 2015 (2015-06-02), pages 32-38, XP055304528, NL ISSN: 1471-4892, DOI: 10.1016/j.coph.2015.05.011

Tabernero et al: "Clinical Activity, safety and Biomarkers of MPDL3280A, and Engineered PD-L1 Antibody with Locally Advanced or Metastatic Colorectal Cancer(CRC), Gastric Cancer(GC), Squamous cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) or other tumors.", , 31 May 2013 (2013-05-31), XP002762501, Retrieved from the Internet: URL: <http://carolinabiooncology.org/wp-content/uploads/2013/11/ASCO-2013-Poster-MPDL3280A.pdf> [retrieved on 2016-09-21]

HAYES D NEIL ET AL: "Genetic Landscape of Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancer and Comparison to Tobacco-Related Tumors", *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, USA, vol. 33, no. 29, 10 October 2015 (2015-10-10), pages 3227-3234, XP008181725, ISSN: 1527-7755, DOI: 10.1200/JCO.2015.62.1086 [retrieved on 2015-09-08]

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

- 5 **1.** Antistoff eller en antigenbindende del derav som binder spesifikt til en programmert død-1-reseptor (PD-1) eller programmert død-ligand 1 (PD-L1) og hemmer PD-1-aktivitet for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et individ plaget med en tumor avledet fra en kreft av plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) positiv for humant papillomavirus (HPV) omfattende administrering til individet av en terapeutisk effektiv mengde av antistoffet eller den antigenbindende delen derav, hvori individet er
- 10 identifisert som HPV-positiv.
- 2.** Antistoffet eller den antigenbindende delen derav for anvendelsen ifølge krav 1, hvori SCCHN positiv for HPV omfatter en tumor som uttrykker ett eller flere proteiner avledet fra en HPV eller omfattende en nukleotidsekvens som koder for ett eller flere proteiner.
- 15
- 3.** Antistoffet eller den antigenbindende delen derav for anvendelsen ifølge krav 2, hvori ett eller flere proteiner avledet fra et HPV omfatter p16, Ki-67, Syklin D1, p53, ProEx C, E6, E7, eller en hvilken som helst kombinasjon derav.
- 20 **4.** Antistoffet eller den antigenbindende delen derav for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori HPV-et omfatter HPV-deltypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, eller en hvilken som helst kombinasjon derav.
- 5.** Antistoffet eller den antigenbindende delen derav for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori mer enn ca. 70 % av tumorcellene viser sterk og diffus kjerne- og cytoplasmisk farging ved en immunhistokjemi mot p16.
- 25
- 6.** Antistoffet eller den antigenbindende delen derav for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori tumoren ytterligere uttrykker PD-L1.
- 30 **7.** Antistoffet eller den antigenbindende delen derav for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori antistoffet er et kimært, humanisert eller humant monoklonalt antistoff eller en del derav.
- 8.** Antistoffet eller den antigenbindende delen derav for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori antistoffet omfatter en tungkjedekonstant region som er av en human IgG1- eller IgG4-isotype.
- 35

9. Antistoffet eller den antigenbindende delen derav for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori antistoffet er nivolumab eller pembrolizumab.

5 **10.** Antistoffet eller den antigenbindende delen derav for anvendelsen ifølge krav 9, hvori antistoffet administreres i en dose på minst ca. 3 mg/kg kroppsvekt eller 240 mg én gang ca. hver 2. uke.

10 **11.** Antistoffet eller den antigenbindende delen derav for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori antistoffet spesifikt binder PD-L1.

12. Antistoffet eller den antigenbindende delen derav for anvendelsen ifølge krav 11, hvori antistoffet velges fra gruppen som består av MPDL3280A, durvalumab og avelumab.

15 **13.** Antistoffet eller den antigenbindende delen derav for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori fremgangsmåten videre omfatter administrering av ett eller flere ytterligere anti-kreftmidler.

20 **14.** Antistoffet eller den antigenbindende delen derav for anvendelsen ifølge krav 13, hvori anti-kreftmidlet er valgt fra gruppen som består av et antistoff eller antigenbindende del derav som binder spesifikt til et CTLA-4 og hemmer CTLA-4-aktivitet, en kjemoterapi, en platinabasert dublett-kjemoterapi, en tyrosinkinasehemmer, en anti-VEGF-hemmer eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

25 **15.** Antistoffet eller den antigenbindende delen derav for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori individet mottok ett eller flere anti-kreftmidler før administreringen av antistoffet.

30 **16.** Antistoffet eller den antigenbindende delen derav for anvendelsen ifølge krav 15, hvori det ene eller flere anti-kreftmidlene ikke var effektive i behandling av tumoren.

17. Antistoffet eller den antigenbindende delen derav for anvendelsen ifølge krav 16, hvori det ene eller flere anti-kreftmidlene omfatter en platinabasert terapi.

35