



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3394103 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61P 35/02 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.10.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.06.28
(86)	European Application Nr.	16826557.7
(86)	European Filing Date	2016.12.21
(87)	The European Application's Publication Date	2018.10.31
(30)	Priority	2015.12.22, US, 201562270749 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	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	VARGHESE, Bindu, C/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown NY 10591, USA THURSTON, Gavin, C/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown NY 10591, USA LOWY, Israel, C/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown NY 10591, USA BROWNSTEIN, Carrie, C/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown NY 10591, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **COMBINATION OF ANTI-PD-1 ANTIBODIES AND BISPECIFIC ANTI-CD20/ANTI-CD3
ANTIBODIES TO TREAT CANCER**

(56) References
Cited:

US-A1- 2015 166 661

Anonymous: "A Phase 1 Study to Assess Safety and Tolerability of REGN1979, an anti-C D20 x
anti- C D3 bispecific monoclonal antibody, and REGN2810, an anti-programmed death-1 (PD-1)
monoclonal antibody", EU Clinical Trials Register, retrieved on 16-03-2017, 1 December 2015
(2015-12-01), XP055355652, Retrieved from the Internet:

URL:<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001697-17> [retrieved on
2017-03-16]

T Feuchtinger ET AL: "Leukemia Related Co-Stimulation / Co-Inhibition Predict T-Cell Attack of Acute Lymphoblastic Leukemia Mediated By Blinatumomab", Blood Journal, 3 December 2015 (2015-12-03), XP055355717, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.bloodjournal.org/content/126/23/3764?sso-checked=true> [retrieved on 2017-03-16]

Anonymous: "REGENERON PHARMACEUTICALS INC FORM 10-K", retrieved on 16-03-2017, 12 February 2015 (2015-02-12), XP055355668, Retrieved from the Internet: URL:[http://www.zonebourse.com/REGENERON-PHARMACEUTICALS-10649/pdf/509484/Regeneron Pharmaceuticals _SEC-Filing-10K.pdf](http://www.zonebourse.com/REGENERON-PHARMACEUTICALS-10649/pdf/509484/Regeneron%20Pharmaceuticals_SEC-Filing-10K.pdf) [retrieved on 2017-03-16]

Damian Garde: "Regeneron says its allergy drug could be as big as PCSK9 blockers | FierceBiotech", , 11 February 2015 (2015-02-11), XP055355640, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.fiercebiotech.com/r-d/regeneron-says-its-allergy-drug-could-be-as-big-as-pcsk9-blockers> [retrieved on 2017-03-16]

Anonymous: "Clinical Trials Register: A Phase 1 Study to Assess Safety and Tolerability of REGN1979, an anti-CD20 x anti- CD3 bispecific monoclonal antibody, and REGN2810, an anti-programmed death-1 (PD-1) monoclonal antibody, in Patients with B-cell Malignancies; retrieved on 14-03-2017", , 15 October 2015 (2015-10-15), XP055354812, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001697-17/ES> [retrieved on 2017-03-14]

Anonymous: "Study of REGN2810 and REGN1979 in Patients With Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia | Smart Patients; retrieved on 16-03-2017", , 1 November 2015 (2015-11-01), XP055355625, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.smartpatients.com/trials/NCT02651662> [retrieved on 2017-03-16]

Elias Jabbour ET AL: "Review Series ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia", , 25 June 2015 (2015-06-25), XP055355722, DOI: 10.1182/blood-2014-08- Retrieved from the Internet: URL:<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/125/26/4010.full.pdf> [retrieved on 2017-03-16]

Anonymous: "Study of REGN2810 and REGN1979 in Patients With Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia", , 16 November 2016 (2016-11-16), XP055354986, Retrieved from the Internet: URL:[https://api.liveclinicaltrials.com/trialpage?dcn=10963&city=Baltimore&country=United States&start=20&state=Maryland&conditions= lymphoma&id=207048402254](https://api.liveclinicaltrials.com/trialpage?dcn=10963&city=Baltimore&country=United%20States&start=20&state=Maryland&conditions=lymphoma&id=207048402254) [retrieved on 2017-03-15]

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. Antistoff eller antigenbindende fragment derav som spesifikt binder programmert død 1 (PD-1), for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av B-celle-non-Hodgkins-lymfom i kombinasjon med et bispesifikt antistoff, omfattende en første
- 5 antigenbindende arm som spesifikt binder CD20 og en andre antigenbindende arm som spesifikt binder CD3, idet nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere til et individ med behov for dette, en terapeutisk virksom mengde av hvert antistoff eller fragment, hvor:
- 10 anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner (complementarity determining regions, CDR-er) av den tunge kjede (HCDR1, HCDR2 og HCDR3) og tre CRD-er av den lette kjede (LCDR1, LCDR2 og LCDR3), hvor HCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 3; HCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 4; HCDR3 omfatter
- 15 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 5; LCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 6; LCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 7; og LCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 8;
- 20 den første antigenbindende arm av det bispesifikke antistoff omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner (CDR-er) av den tunge kjede (A-HCDR1, A-HCDR2 og A-HCDR3) og tre CRD-er av den lette kjede (LCDR1, LCDR2 og LCDR3), hvor A-HCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 14; A-HCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 15; A-HCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 16; LCDR1 omfatter
- 25 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 17; LCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 18; og LCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 19;
- 30 den andre antigenbindende arm av det bispesifikke antistoff omfatter tre CDR-er av den tunge kjede (B-HCDR1, B-HCDR2 og B-HCDR3) og tre CDR-er av den lette kjede (LCDR1, LCDR2 og LCDR3), hvor B-HCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 20; B-HCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 21; B-HCDR3 omfatter

3394103

2

aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 22; LCDR1 omfatter
 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 17; LCDR2 omfatter
 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 18; og LCDR3 omfatter
 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 19; og
 5 hver dose av anti-PD-1-antistoffet omfatter 0,1 til 20 mg/kg av individets
 kroppsvekt.

2. Bispesifikt antistoff omfattende en første antigenbindende arm som spesifikt
 10 binder CD20 og en andre antigenbindende arm som spesifikt binder CD3, for
 anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av B-celle-non-Hodgkins-lymfom i
 kombinasjon med et antistoff eller et antigenbindende fragment derav som spesifikt
 binder programmert død 1 (PD-1), idet nevnte fremgangsmåte omfatter å
 administrere til et individ med behov for dette, en terapeutisk virksam mengde av
 15 hvert antistoff eller fragment; hvor:
 anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav omfatter tre
 komplementaritetsbestemmende regioner (CRD-er) av den tunge kjede
 (HCDR1, HCDR2 og HCDR3) og tre CRD-er av den lette kjede (LCDR1,
 LCDR2 og LCDR3), hvor HCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID
 20 NO: 3; HCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 4; HCDR3
 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 5; LCDR1 omfatter
 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 6; LCDR2 omfatter
 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 7; og LCDR3 omfatter
 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 8;
 25 den første antigenbindende arm av det bispesifikke antistoff omfatter tre
 komplementaritetsbestemmende regioner (CDR-er) av den tunge kjede (A-
 HCDR1, A-HCDR2 og A-HCDR3) og tre CRD-er av den lette kjede (LCDR1,
 LCDR2 og LCDR3), hvor A-HCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ
 ID NO: 14; A-HCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 15; A-
 30 HCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 16; LCDR1 omfatter
 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 17; LCDR2 omfatter
 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 18; og LCDR3 omfatter
 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 19;

3394103

3

den andre antigenbindende arm av det bispesifikke antistoff omfatter tre CDR-er av den tunge kjede (B-HCDR1, B-HCDR2 og B-HCDR3) og tre CDR-er av den lette kjede (LCDR1, LCDR2 og LCDR3), hvor B-HCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 20; B-HCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 21; B-HCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 22; LCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 17; LCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 18; og LCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 19; og

hver dose av anti-PD-1-antistoffet omfatter 0,1 til 20 mg/kg av individets kroppsvekt.

3. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av B-celle-non-Hodgkins-lymfom, idet nevnte sammensetning omfatter et antistoff eller et antigenbindende fragment derav som spesifikt binder programmert død 1 (PD-1), og et bispesifikt antistoff som omfatter en første antigenbindende arm som spesifikt binder CD20 og en andre antigenbindende arm som spesifikt binder CD3, hvor:

anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner (CDR-er) av den tunge kjede (HCDR1, HCDR2 og HCDR3) og tre CRD-er av den lette kjede (LCDR1, LCDR2 og LCDR3), hvor HCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 3; HCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 4; HCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 5; LCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 6; LCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 7; og LCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 8;

den første antigenbindende arm av det bispesifikke antistoff omfatter tre CDR-er av den tunge kjede (A-HCDR1, A-HCDR2 og A-HCDR3) og tre CDR-er av den lette kjede (LCDR1, LCDR2 og LCDR3), hvor A-HCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 14; A-HCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 15; A-HCDR3 omfatter

3394103

4

aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 16; LCDR1 omfatter
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 17; LCDR2 omfatter
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 18; og LCDR3 omfatter
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 19;

5 den andre antigenbindende arm av det bispesifikke antistoff omfatter tre
CDR-er av den tunge kjede (B-HCDR1, B-HCDR2 og B-HCDR3) og tre CDR-
er av den lette kjede (LCDR1, LCDR2 og LCDR3), hvor B-HCDR1 omfatter
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 20; B-HCDR2 omfatter
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 21; B-HCDR3 omfatter

10 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 22; LCDR1 omfatter
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 17; LCDR2 omfatter
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 18; og LCDR3 omfatter
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 19; og
sammensetningen omfatter 0,05 til 600 mg av anti-PD-1-antistoffet.

15

4. Antistoff eller antigenbindende fragment som spesifikt binder PD-1 for
anvendelse ifølge krav 1, eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge krav 2, hvor:

- (a) hver dose av anti-PD-1-antistoffet omfatter 0,3, 1, 3 eller 10 mg/kg av
20 individets kroppsvekt; eller
(b) hver dose av anti-PD-1-antistoffet omfatter 0,05 til 600 mg.

5. Antistoff, antigenbindende fragment eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge
25 krav 1, 2 eller 4, hvor:

- (a) hver dose av det bispesifikke antistoff omfatter 0,1 til 10 mg/kg av
individets kroppsvekt; eller
(b) hver dose av det bispesifikke antistoff omfatter 10 til 8000 mikrogram,
valgfritt hvor hver dose av anti-PD-1-antistoffet omfatter 1, 3 eller 10 mg/kg
30 og hver dose av det bispesifikke antistoff omfatter 30, 100, 300, 1000 eller
2000 mikrogram.

6. Antistoff, antigenbindende fragment eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 4 eller 5, hvor:

- (a) hver dose av anti-PD-1-antistoffet administreres 0,5 - 12 uker etter den umiddelbart foregående dose;
- 5 (b) hver dose av det bispesifikke antistoff administreres 0,5 - 12 uker etter den umiddelbart foregående dose, valgfritt hvor hver dose av anti-PD-1-antistoffet administreres én gang annenhver uke eller en gang hver tredje uke, og hver dose av det bispesifikke antistoff administreres én gang i uka; og/eller
- 10 (c) hver dose av det bispesifikke antistoff deles opp i 2-5 fraksjoner i løpet av en doseringsperiode.

7. Antistoff, antigenbindende fragment eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 4, 5 eller 6, hvor anti-PD-1-antistoffet administreres forut for, samtidig med eller etter det bispesifikke antistoff, valgfritt hvor anti-PD-1-antistoffet administreres forut for det bispesifikke antistoff, slik som hvor anti-PD-1-antistoffet administreres 1 uke forut for det bispesifikke antistoff.

8. Antistoff, antigenbindende fragment, bispesifikt antistoff eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor antistoffene administreres intravenøst, subkutan eller intraperitonealt.

9. Antistoff, antigenbindende fragment, bispesifikt antistoff eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor:

- (a) individet er resistent eller utilstrekkelig responsiv overfor en tidligere behandling eller har hatt tilbakefall etter tidligere behandling;
- (b) behandlingen avstedkommer en terapeutisk virkning valgt fra gruppen bestående av forsinkelse i tumorvekst, reduksjon i tumorcelleantall, tumorregresjon, økning i overlevelse, delvis respons og komplett respons, valgfritt hvor tumorveksten forsinkes med i det minste 10 dager sammenlignet med et ubehandlet individ; og/eller

3394103

6

(c) tumorveksten hemmes med i det minste 10% sammenlignet med et ubehandlet individ, eller tumorveksten hemmes med i det minste 10% sammenlignet med et individ som administreres et av de to antistoffer som monoterapi.

5

10. Antistoff, antigenbindende fragment eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 4, 5 eller 6, hvor anti-PD-1-antistoffet administreres forut for det bispesifikke antistoff, og tumorveksten hemmes med i det minste 20% sammenlignet med et individ som administreres et bispesifikt anti-CD20/anti-CD3-antistoff forut for et anti-PD-1-antistoff.

11. Antistoff, antigenbindende fragment, bispesifikt antistoff eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, som videre omfatter å administrere til individet et tredje terapeutisk middel eller terapi, hvor det tredje terapeutiske middel eller terapi velges fra gruppen bestående av stråling, operasjon, et kjemoterapeutisk middel, en kreftvaksine, en PD-L1-inhibitor, en LAG-3-inhibitor, en CTLA-4-inhibitor, en TIM3-inhibitor, en BTLA-inhibitor, en TIGIT-inhibitor, en CD47-inhibitor, en indoleamin-2,3-dioksygenase (IDO)-inhibitor, en vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF)-antagonist, en angiopoietin-2 (Ang2)-inhibitor, en transformerende vekstfaktor-beta (TGF β)-inhibitor, en epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-inhibitor, et antistoff mot et tumorspesifikt antigen, Bacillus Calmette-Guerin-vaksine, granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor, et cytotoxin, en interleukin-6-reseptor (IL-6R)-inhibitor, en interleukin-4-reseptor (IL-4R)-inhibitor, en IL-10-inhibitor, IL-2, IL-7, IL-21, IL-15, et antistoff-legemiddel-konjugat, et antiinflammatorisk legemiddel og et kosttilskudd.

12. Antistoff, antigenbindende fragment, bispesifikt antistoff eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav omfatter:

(a) en variabel region av den tunge kjede (HCVR) omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1, og en variabel region av den lette kjede (LCVR) omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 2; eller

3394103

7

(b) en tung kjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 9 og en lett kjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 10.

- 5 **13.** Antistoff, antigenbindende fragment, bispesifikt antistoff eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor: den første antigenbindende arm av det bispesifikke antistoff omfatter en A-HCVR omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 11 og en LCVR omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 12.
- 10
- 15 **14.** Antistoff, antigenbindende fragment, bispesifikt antistoff eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvor den andre antigenbindende arm av det bispesifikke antistoff omfatter B-HCVR omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 13 og LCVR-en omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 12.