



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3455259 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61N 5/00 (2006.01)
A61N 5/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.06.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.03.01
(86)	European Application Nr.	17727767.0
(86)	European Filing Date	2017.05.12
(87)	The European Application's Publication Date	2019.03.20
(30)	Priority	2016.05.13, US, 201662335743 P 2016.05.23, US, 201662340142 P 2016.06.10, US, 201662348546 P 2016.06.15, US, 201662350305 P 2016.07.21, US, 201662364920 P 2016.08.12, US, 201662374020 P 2017.01.27, US, 201762451274 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	SKOKOS, Dimitris, 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
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	COMBINATION OF ANTI-PD-1 ANTIBODIES AND RADIATION TO TREAT CANCER
(56)	References Cited:	WO-A1-2015/112800 E. LINIKER ET AL: "Safety and Activity of Combined Radiation Therapy (RT) and Anti-PD-1 Antibodies (PD-1) in Patients (pts) With Metastatic Melanoma", INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION: ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS., vol. 93, no. 3, 1 November 2015 (2015-11-01), page E635, XP055385325, USA ISSN: 0360-3016, DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2168 Anonymous: "Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer", , 2 May 2016 (2016-05-02), XP055384631, Retrieved from the Internet: URL: https://clinicaltrials.gov/archive/NCT_02383212/2016_05_02 [retrieved on 2017-06-23] S. S. PARK ET AL: "PD-1 Restrains Radiotherapy-Induced Abscopal Effect", CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH, vol. 3, no. 6, 1 June 2015 (2015-06-01), pages 610-619, XP055385331, US ISSN: 2326-6066, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0138

K. A. AHMED ET AL: "Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy", ANNALS OF ONCOLOGY., vol. 27, no. 3, 27 December 2015 (2015-12-27), pages 434-441, XP055384735, NL ISSN: 0923-7534, DOI: 10.1093/annonc/mdv622

MAJID MOHIUDDIN ET AL: "High-Dose Radiation as a Dramatic, Immunological Primer in Locally Advanced Melanoma", CUREUS, 18 December 2015 (2015-12-18), XP055384734, ISSN: 2168-8184, DOI: 10.7759/cureus.417

Ramesh Rengan ET AL: "Radiation Therapy Contraindications and Safety Panel: Re-irradiation, Novel Combination Therapies, and Hypofractionation", , 11 March 2016 (2016-03-11), XP055384627, Retrieved from the Internet: URL:[https://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/Meeting_and_Education/Events_\(ASTRO\)/2016/Sample_ASTRO_Meeting/Content_Pieces/RTPanelCombined.pdf](https://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/Meeting_and_Education/Events_(ASTRO)/2016/Sample_ASTRO_Meeting/Content_Pieces/RTPanelCombined.pdf) [retrieved on 2017-06-23]

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 programmed death 1 (PD-1), for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hemming av veksten av en tumor hos et individ i kombinasjon med stråleterapi, idet nevnte

5 fremgangsmåte omfatter:

(a) å velge ut et individ med en første tumorlesjon og i det minste en andre tumorlesjon som ligger distalt for den første tumorlesjon; og

(b) å administrere til individet med behov for dette, en kombinasjon av én eller flere doser stråleterapi og én eller flere doser av en terapeutisk virksom mengde av antistoffet eller det antigenbindende fragment derav som spesifikt binder PD-1, hvor anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner av den tunge kjede (HCDR1, HCDR2 og HCDR3) og tre komplementaritetsbestemmende regioner av den lette kjede (LCDR1, LCDR2 og LCDR3),

15 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; og

20 hvor stråleterapien administreres til den første tumorlesjon, men ikke til den andre tumorlesjon, og hvor administrasjon av kombinasjonen fører til tumorregresjon i både den første tumorlesjon og den andre tumorlesjon.

25 **2.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor:

(a) hver dose av anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav omfatter mellom 0,1-20 mg/kg av individets kroppsvekt;

(b) hver dose av anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav omfatter 0,3, 1, 3, 5 eller 10 mg/kg av individets kroppsvekt; eller

30 (c) hver dose omfatter 20-600 mg av anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav.

3. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvor hver stråledose omfatter 2-80 Gray (Gy), valgfritt hvor hver dose av anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav omfatter 1, 3 eller 10 mg/kg av individets kroppsvekt, og hver dose av stråleterapi omfatter 20-50 Gy.

4. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 3, hvor stråleterapien er fraksjonert stråleterapi, valgfritt hvor den fraksjonerte stråleterapi omfatter 2-10 fraksjoner.

5. Antistoff eller antigenbindende fragment for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 4, hvor den fraksjonerte stråleterapi omfatter 30 Gy i 5 fraksjoner eller 27 Gy i 3 fraksjoner.

6. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor hver dose av anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav administreres 0,5-4 uker den umiddelbart foregående dose, valgfritt hvor hver dose av anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav administreres 2 uker etter den umiddelbart foregående dose.

7. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav administreres forut for, samtidig med eller etter stråleterapien, valgfritt hvor anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav administreres forut for stråleterapien.

8. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor administrasjonen av kombinasjonen fører til forhøyet terapeutisk effekt sammenlignet med administrasjon av antistoffet eller det antigenbindende fragment derav eller stråling alene.

9. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 8, hvor forhøyet terapeutisk effekt omfatter en virkning valgt fra gruppen bestående av tumorregresjon, abskopal effekt, hemming av tumormetastase, reduksjon i metastatiske lesjoner over tid, redusert anvendelse av
5 kjemoterapeutiske eller cytotoksiske midler, reduksjon i tumorbyrde, økning i progresjonsfri overlevelse, økning i generell overlevelse, komplett respons, delvis respons og stabil sykdom, valgfritt hvor tumorveksten hemmes med i det minste 50% sammenlignet med et individ som administreres med enten antistoff eller stråling alene.
- 10
10. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor individet er resistent eller utilstrekkelig responsiv overfor en tidligere terapi eller har hatt tilbakefall etter tidligere terapi og/eller kreftsykdommen er tilbakevendende kreft
15 eller metastatisk kreft.
11. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, videre omfattende å administrere til individet et ytterligere terapeutisk middel eller en ytterligere terapi,
20 hvor det ytterligere terapeutiske middel eller den ytterligere terapi velges fra gruppen bestående av operasjon, et kjemoterapeutisk middel, en kreftvaksine, en programmed death-ligand 1 (PD-L1)-hemmer, en lymfocytaktiveringsgen 3 (LAG3)-hemmer, en cytotoksisk T-lymfocytassosiert protein 4 (CTLA-4)-hemmer, et anti-glukokortikoid-indusert tumornekrosefaktor-reseptor (GITR)-antistoff, en T-celle-immunglobulin- og mucindomene-3 (TIM3)-hemmer, en *B- og T-lymfocytattenuator* (BTLA)-hemmer, en T-celle-immunreseptor med Ig- og ITIM-domener (TIGIT)-hemmer, en CD47-hemmer, en indolamin-2,3-dioksygenase (IDO)-hemmer, et bispesifikt anti-CD3/anti-CD20-antistoff, en vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF)-antagonist, en angiopoietin-2 (Ang2)-hemmer, en
25 transformerende vekstfaktor-beta (TGF β)-hemmer, en CD38-hemmer, en epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-hemmer, granulocyt-makrofag-koloni-stimulerende faktor (GM-CSF), syklofosamid, et antistoff mot et tumorspesifikt antigen, Bacillus Calmette-Guerin-vaksine, et cytotoksin, en interleukin-6-reseptor
30

(IL-6R)-hemmer, en interleukin-4-reseptor (IL-4R)-hemmer, en IL-10-hemmer, IL-2, IL-7, IL-21, IL-15, et antistoff-legemiddelkonjugat, et antiinflammatorisk legemiddel og et kosttilskudd, valgfritt hvor:

- (a) det ytterligere terapeutiske middel er et anti-GITR-antistoff;
 - 5 (b) det ytterligere terapeutiske middel er syklofosamid;
 - (c) det ytterligere terapeutiske middel er GM-CSF; eller
 - (d) det ytterligere terapeutiske middel velges fra gruppen bestående av docetaxel, karboplatin, paklitaxel, cisplatin, gemcitabin og pemetrexed.
- 10 **12.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav administreres intravenøst, subkutant eller intraperitonealt.
- 15 **13.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor kreftsykdommen omfatter en solid tumor, valgfritt hvor:
 - (a) den solide tumor velges fra gruppen bestående av kolorektalkreft, eggstokkreft, prostatakreft, brystkreft, hjernekreft, livmorhalskreft, blærekreft,
 - 20 analkreft, livmorkreft, tykktarmskreft, leverkreft, bukspyttkjertelkreft, lungekreft, endometriekreft, benkreft, testikkelkreft, hudkreft, nyrekreft, magekreft, spiserørskreft, hode- og halskreft, spyttkjertelkreft og myelom; eller
 - (b) den solide tumor velges fra gruppen bestående av hepatocellulært
 - 25 karsinom, ikke-småcellet lungekreft, plateepitelkarsinom i hode og hals, basalcellekarsinom, brystkarsinom, kutant plateepitelkarsinom, kondrosarkom, angiosarkom, gallegangkreft, bløtvevssarkom, kolorektalkreft, melanom, merkelcellekarsinom og glioblastoma multiforme.
- 30 **14.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvor den variable region av den tunge kjede (HCVR) omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1,

og den variable region av den lette kjede (LCVR) omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 2.

- 15.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvor:
- 5
- (a) anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav omfatter en variabel region av den tunge kjede (HCVR) med i det minste 90% sekvensidentitet med SEQ ID NO: 1 og/eller anti-PD-1-antistoffet omfatter en variabel region av den lette kjede (LCVR) med i det minste 90% sekvensidentitet med SEQ ID NO: 2;
- 10
- (b) anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav omfatter en HCVR som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1 og/eller en LCVR som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 2; eller
- (c) anti-PD-1-antistoffet omfatter en tung kjede som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 9 og/eller en lett kjede som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 10.
- 15