



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3631454 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

G01N 33/574 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.09.13
(86)	European Application Nr.	18735009.5
(86)	European Filing Date	2018.05.30
(87)	The European Application's Publication Date	2020.04.08
(30)	Priority	2017.05.30, US, 201762512648 P 2017.06.01, US, 201762513813 P 2017.09.07, US, 201762555176 P 2017.11.06, US, 201762582178 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	NOVOTNY, James Jr., 2 Hemingway Drive, Milford, New Jersey 08848, USA LONBERG, Nils, 168 Bardet Road, Woodside, California 94062, USA HEDVAT, Cyrus, 501E 79th Street Apt. 12B, New York, New York 10075, USA CLYNES, Raphael, 231 Van Houten Fields, West Nyack, New York 10994, USA LOCKE, Darren, 403 Oliver Street, Bordentown, New Jersey 08505-1714, USA COGSWELL, John P., 1206 Evergreen Road, Yardley, Pennsylvania 19067, USA JACKSON, Jeffrey, Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA HARBISON, Christopher, 12 Tigers Court, Hamilton, New Jersey 08619, USA EDWARDS, Robin, Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **TREATMENT OF LAG-3 POSITIVE TUMORS**

(56) References
Cited:

WO-A1-2015/042246, WO-A1-2018/071824, WO-A1-2018/057506, WO-A1-2017/149143, Anonymous: "2017 ASCO Annual Meeting Preview and Education Program Highlights | ASCO Connection", , 2 March 2017 (2017-03-02), pages 1-10, XP055836450, Retrieved from the Internet: URL:https://connection.asco.org/magazine/features/2017-asco-annual-meeting-preview-and-education-program-highlights [retrieved on 2021-08-31]
R. F. SWEIS ET AL: "Molecular Drivers of the Non-T-cell-Inflamed Tumor Microenvironment in Urothelial Bladder Cancer", CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH, vol. 4, no. 7, 17 May 2016 (2016-05-17), pages 563-568, XP055499277, US ISSN: 2326-6066, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0274

Y. XIAO ET AL: "The Microsatellite Instable Subset of Colorectal Cancer Is a Particularly Good Candidate for Checkpoint Blockade Immunotherapy", CANCER DISCOVERY, vol. 5, no. 1, 12 January 2015 (2015-01-12), pages 16-18, XP055271983, US ISSN: 2159-8274, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-1397

N. J. LLOSA ET AL: "The Vigorous Immune Microenvironment of Microsatellite Instable Colon Cancer Is Balanced by Multiple Counter-Inhibitory Checkpoints", CANCER DISCOVERY, vol. 5, no. 1, 30 October 2014 (2014-10-30), pages 43-51, XP055390935, US ISSN: 2159-8274, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863

anonymous: "Email exchange", , 31 August 2021 (2021-08-31), XP055836861, Retrieved from the Internet: URL:www.epo.org

ASCIERTO PAOLO ANTONIO ET AL: "Initial efficacy of anti-lymphocyte activation gene-3 (anti-LAG-3; BMS-986016) in combination with nivolumab (nivo) in pts with melanoma (MEL) previously treated with anti-PD-1/PD-L1 therapy.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 35, no. 15_suppl, 20 May 2017 (2017-05-20), pages 9520-9520, XP055774192, US ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9520

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. En inhibitor eller antistoff for anvendelse i behandling av en malign svulst i en human pasient,

5 hvor inhibitoren eller antistoffet er en LAG-3 inhibitor i kombinasjon med en PD-1 vei-inhibitor, hvor LAG-3 inhibitoren er et anti-LAG-3-antistoff eller et antigenbindende fragment derav, og hvor PD-1 vei-inhibitoren er et anti-PD-1-antistoff eller et antigenbindende fragment derav, et anti-PD-L1-antistoff eller et antigenbindende fragment derav, eller et anti-PD-L2 antistoff eller et antigenbindende fragment derav,
10 hvor pasienten er predikert til å reagere på behandlingen når en prøve av pasientens maligne svulst er LAG-3 positiv, og hvor prøven er LAG-3 positiv når prøven omfatter minst rundt 1 % celler som uttrykker LAG-3, hvor cellene som uttrykker LAG-3 omfatter svulst-infiltrerende lymfocytter.

15

2. Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge krav 1, hvor prøven er LAG-3 positiv når prøven omfatter minst rundt 2 %, minst rundt 3 %, minst rundt 4 %, minst rundt 5 %, minst rundt 7 %, minst rundt 10 %, minst rundt 15 %, minst rundt 20 %, minst rundt 25 %, eller minst rundt 30 % celler som uttrykker LAG-3, hvor cellene som uttrykker LAG-3 omfatter svulst-infiltrerende lymfocytter.

20

3. Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge krav 1, hvor prøven er LAG-3 positiv når prøven omfatter minst rundt 1 % svulst-infiltrerende lymfocytter som uttrykker LAG-3.

25

4. Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge krav 3, hvor prøven er LAG-3 positiv når prøven omfatter minst rundt 2 %, minst rundt 3 %, minst rundt 4 %, minst rundt 5 %, minst rundt 7 %, minst rundt 10 %, minst rundt 15 %, minst rundt 20 %, minst rundt 25 %, minst rundt 30 %, minst rundt 40 %, minst rundt 50 %, minst rundt 60 %, minst rundt 70 %, minst rundt 80 %, minst rundt 90 %, eller rundt 100 % svulst-infiltrerende lymfocytter som uttrykker LAG-3.

30

5. Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4, hvor den maligne svulsten er:

- 5 (a) en leverkreft, beinkreft, bukspyttkjertelkreft, hudkreft, munnhulekreft, kreft i hode eller nakke, brystkreft, lungekreft, som inkluderer småcellet og ikke-småcellet lungekreft, kutant eller intraokulært malignt melanom, nyrekreft, livmorkreft, eggstokk-kreft, kolorektalkreft, tykktarmskreft, endetarmskreft, kreft i analområdet, magekreft, testikkelkreft, livmorkreft, karsinom i egglederne, karsinom i endometriet, karsinom i livmorhalsen, karsinom i vagina, karsinom i vulva, ikke-Hodgkins lymfom, kreft i
- 10 spiserøret, kreft i tynntarmen, kreft i det endokrine systemet, kreft i skjoldbruskkjertelen, kreft i biskjoldbruskkjertelen, kreft i binyrene, sarkom i bløtvev, kreft i uretra, kreft i penis, kreft i barndommen, lymfocytisk lymfom, kreft i blæren, kreft i nyren eller urinleder, karsinom i nyrebekkenet, neoplasma i sentralnervesystemet (CNS), primært CNS-
- 15 lymfom, tumor-angiogenese, spinalaksesvulst, hjernestammegliom, hypofyseadenom, Kaposi sarkom, epidermoid kreft, plateepitelcellekreft, miljøinduserte kreftformer som inkluderer de indusert av asbest, hematologiske maligniteter som inkluderer, for eksempel, multippelt myelom, B-celle lymfom, Hodgkin lymfom/primært mediastinalt B-celle lymfom, ikke-Hodgkins lymfomer, akutt myeloid lymfom, kronisk myelogen
- 20 leukemi, kronisk lymfoidleukemi, follikulært lymfom, diffust storcellet B-celle lymfom, Burkitts lymfom, immunoblastisk storcellet lymfom, forløper B-lymfoblastisk lymfom, kappecelle lymfom, akutt lymfoblastisk leukemi, mycosis fungoides, anaplastisk storcellet lymfom, T-celle lymfom, og
- 25 forløper T-lymfoblastisk lymfom, eller en hvilken som helst kombinasjon derav,
- (b) melanom, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), human papillomavirus (HPV)-relatert svulst, eller gastrisk adenokarsinom,
- (c) ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), en virus-relatert kreftrelatert
- 30 svulst, eller gastrisk adenokarsinom,
- (d) melanom, gastrisk kreft, gastroøsofageal junction kreft, ikke-småcellet lungekreft, blærekreft, hode og nakke plateepitelcellekarsinom, eller nyrecellekreft, eller

(e) lungekreft, melanom, plateepitelcellekarsinom i hodet og nakken, nyrekreft, magekreft, eller hepatocellulært karsinom.

- 6.** Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 5, hvor den LAG-3 positive prøven av den maligne svulsten er en prøve av en melanomsvulst eller en gastrisk kreftsvulst.
- 7.** Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 6, hvor prøven er PD-L1 positive.
- 8.** Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 6, hvor prøven er PD-L1 negativ.
- 9.** Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 8, hvor den maligne svulsten er refraktær mot behandling med en immun-kontrollpunktinhibitor, et anti-PD-1-antistoff, et anti-PD-L1-antistoff, eller en kombinasjon derav.
- 10.** Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 9, hvor anti-LAG-3-antistoffet er et bispesifikt antistoff.
- 11.** Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 10, hvor anti-LAG-3-antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav omfatter (a) en tung kjede variabel region CDR1 som omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:7; (b) en tung kjede variabel region CDR2 som omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:8; (c) en tung kjede variabel region CDR3 som omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:9; (d) en lett kjede variabel region CDR1 som omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:10; (e) en lett kjede variabel region CDR2 som omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:11; og (f) en lett kjede variabel region CDR3 som omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR: 12.
- 12.** Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 11, hvor anti-LAG-3-antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav

omfatter tung og lett kjede variable regioner som omfatter sekvensene angitt i henholdsvis SEKV ID NR:3 og 5.

13. Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 5 1 til 12, hvor anti-LAG-3-antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav omfatter tunge og lette kjeder som omfatter sekvensene angitt i henholdsvis SEKV ID NR:1 og 2.

14. Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 10 1 til 9, hvor anti-LAG-3-antistoffet er MK-4280 (28G-10), REGN3767, IMP731 (H5L7BW), BAP050, IMP-701 (LAG-525), Sym022, TSR-033, MGD013, FS118, eller GSK2831781.

15. Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 15 1 til 14, hvor anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav omfatter (a) en tung kjede variabel region CDR1 som omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:23; (b) en tung kjede variabel region CDR2 som omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:24; (c) en tung kjede variabel region CDR3 som omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:25; (d) en lett kjede variabel region CDR1 som 20 omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:26; (e) en lett kjede variabel region CDR2 som omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:27; og (f) en lett kjede variabel region CDR3 som omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:28.

16. Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 25 1 til 15, hvor anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav omfatter tung og lett kjede variable regioner som omfatter sekvensene angitt i henholdsvis SEKV ID NR:19 og 21.

17. Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 30 1 til 15, hvor anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav omfatter tunge og lette kjeder som omfatter sekvensene angitt i henholdsvis SEKV ID NR:17 og 18.

- 18.** Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 14, hvor anti-PD-1-antistoffet er pembrolizumab (KEYTRUDA; MK-3475), pidilizumab (CT-011), eller nivolumab (OPDIVO; BMS-936558).
- 5 **19.** Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 14, hvor anti-PD-L1-antistoffet er atezolizumab (Tecentriq eller RG7446), durvalumab (Imfinzi eller MEDI4736), avelumab (Bavencio) eller BMS-936559.
- 10 **20.** Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 13 eller 15 til 18, som omfatter de følgende dosene : (a) 3 mg av anti-LAG-3-antistoff og 80 mg av anti-PD-1-antistoff; (b) 3 mg av anti-LAG-3-antistoff og 240 mg av anti-PD-1-antistoff; (c) 20 mg av anti-LAG-3-antistoff og 240 mg av anti-PD-1-antistoff; (d) 80 mg av anti-LAG-3-antistoff og 160 mg av anti-PD-1-antistoff; (e) 80 mg av anti-LAG-3-antistoff og 240 mg av anti-PD-1-antistoff; (f) 15 160 mg av anti-LAG-3-antistoff og 240 mg av anti-PD-1-antistoff, eller (g) 240 mg av anti-LAG-3-antistoff og 240 mg av anti-PD-1-antistoff.
- 20 **21.** Inhibitoren eller antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 13, 15 til 18, eller 20, som omfatter anti-PD-1 og anti-LAG-3-antistoffer eller antigenbindende fragmenter derav formulert for intravenøs administrering og/eller formulert sammen eller hver for seg.