



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3810281 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

**A61P 35/00 (2006.01)**

**C07K 16/28 (2006.01)**

**C07K 16/30 (2006.01)**

**A61K 39/00 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                   |
|------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2024.09.23                                                                                                                                                                                        |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2024.07.24                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 19739472.9                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2019.06.20                                                                                                                                                                                        |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2021.04.28                                                                                                                                                                                        |
| (30) | Priority                                                                   | 2018.06.21, US, 201862688251 P                                                                                                                                                                    |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR |
|      | Designated Extension<br>States:                                            | BA ; ME                                                                                                                                                                                           |
| (73) | Proprietor                                                                 | Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY<br>10591, USA                                                                                                         |
| (72) | Inventor                                                                   | CRAWFORD, Alison, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River<br>Road, Tarrytown, New York 10591, USA                                                                              |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge                                                                                                                                                   |

---

|      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>METHODS FOR TREATING CANCER WITH BISPECIFIC ANTI-CD3XMUC16 ANTIBODIES<br/>AND ANTI-PD-1 ANTIBODIES</b>                                                                                                                                                                                                                                             |
| (56) | References<br>Cited: | WO-A1-2017/197259<br>WO-A1-2018/058003<br>WO-A1-2017/053856<br>ALISON CRAWFORD ET AL: "A Mucin 16 bispecific T cell-engaging antibody for the treatment<br>of ovarian cancer", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 11, no. 497, 19 June 2019<br>(2019-06-19), US, pages eaau7534, XP055626521, ISSN: 1946-6234, DOI:<br>10.1126/scitranslmed.aau7534 |

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/>

3810281

1

Patentkrav

1. Terapeutisk virksom mengde av et antistoff eller et antigenbindende fragment derav, som spesifikt binder programmert død 1 (PD-1), for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller inhibering av veksten av en MUC16-uttrykkende tumor i kombinasjon med en terapeutisk virksom mengde av et bispesifikt antistoff, omfattende en første antigenbindende arm som spesifikt binder MUC16, og en andre antigenbindende arm som spesifikt binder CD3, idet nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere til et individ med behov for dette, antistoffet eller det antigenbindende fragment derav som spesifikt binder PD-1, og det bispesifikke antistoff, hvor:
- (a) anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner av den tunge kjede, HCDR1, HCDR2, HCDR3, og tre komplementaritetsbestemmende regioner av den lette kjede, LCDR1, LCDR2 og LCDR3, hvor HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 og LCDR3 omfatter aminosyresekvensene av henholdsvis SEQ ID NO: 35, 36, 37, 38, 39 og 40;
- (b) den første antigenbindende arm (A) av det bispesifikke antistoff omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner av den tunge kjede, A-HCDR1, A-HCDR2 og A-HCDR3, og tre komplementaritetsbestemmende regioner av den lette kjede, A-LCDR1, A-LCDR2 og A-LCDR3, hvor A-HCDR1, A-HCDR2, A-HCDR3, A-LCDR1, A-LCDR2 og A-LCDR3 omfatter aminosyresekvensene av henholdsvis SEQ ID NO: 8, 9, 10, 11, 12 og 13; og
- (c) den andre antigenbindende arm (B) av det bispesifikke antistoff omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner av den tunge kjede, B-HCDR1, B-HCDR2 og B-HCDR3, og tre komplementaritetsbestemmende regioner av den lette kjede, B-LCDR1, B-LCDR2 og B-LCDR3, hvor B-HCDR1, B-HCDR2, B-HCDR3, B-LCDR1, B-LCDR2 og B-LCDR3 omfatter aminosyresekvensene av henholdsvis SEQ ID NO: 14, 15, 16, 11, 12 og 13, eller henholdsvis SEQ ID NO: 26, 27, 28, 11, 12 og 13.

3810281

2

- 2.** Terapeutisk virksom mengde av et bispesifikt antistoff, omfattende en første antigenbindende arm som spesifikt binder MUC16, og en andre antigenbindende arm som spesifikt binder CD3, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller inhibering av veksten av en MUC16-uttrykkende tumor i kombinasjon med en
- 5 terapeutisk virksom mengde av 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, det bispesifikke antistoff og antistoffet eller det antigenbindende fragment derav som spesifikt binder PD-1, hvor:
- 10 (a) anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner av den tunge kjede, HCDR1, HCDR2, HCDR3, og tre komplementaritetsbestemmende regioner av den lette kjede, LCDR1, LCDR2 og LCDR3, hvor HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 og LCDR3 omfatter aminosyresekvensene av henholdsvis SEQ ID NO: 35, 36, 37, 38,
- 15 39 og 40;
- (b) den første antigenbindende arm (A) av det bispesifikke antistoff omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner av den tunge kjede, A-HCDR1, A-HCDR2 og A-HCDR3, og tre komplementaritetsbestemmende regioner av den lette kjede, A-LCDR1, A-LCDR2 og A-LCDR3, hvor A-HCDR1, A-HCDR2, A-HCDR3, A-
- 20 LCDR1, A-LCDR2 og A-LCDR3 omfatter aminosyresekvensene av henholdsvis SEQ ID NO: 8, 9, 10, 11, 12 og 13; og
- (c) den andre antigenbindende arm (B) av det bispesifikke antistoff omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner av den tunge kjede, B-HCDR1, B-HCDR2 og B-HCDR3, og tre komplementaritetsbestemmende regioner av den lette
- 25 kjede, B-LCDR1, B-LCDR2 og B-LCDR3, hvor B-HCDR1, B-HCDR2, B-HCDR3, B-LCDR1, B-LCDR2 og B-LCDR3 omfatter aminosyresekvensene av henholdsvis SEQ ID NO: 14, 15, 16, 11, 12 og 13, eller henholdsvis SEQ ID NO: 26, 27, 28, 11, 12 og 13.

3810281

3

**3.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse ifølge krav 1 eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge krav 2, hvor én eller flere doser av anti-PD-1-antistoffet administreres i kombinasjon med én eller flere doser av det bispesifikke antistoff.

5

**4.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav, eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3:

(a) anti-PD-1-antistoffet administreres i en dose på mellom 0,1 mg/kg og 20 mg/kg av individets kroppsvekt, valgfritt hvor hver dose av anti-PD-1-antistoffet omfatter  
10 mellom 10-8000 mikrogram;

(b) det bispesifikke antistoff administreres i en dose på mellom 0,1 mg/kg og 20 mg/kg av individets kroppsvekt, valgfritt hvor hver dose av det bispesifikke antistoff omfatter mellom 10-8000 mikrogram;

(c) hver dose av anti-PD-1-antistoffet administreres 0,5–12 uker etter den  
15 umiddelbart foregående dose;

(d) hver dose av det bispesifikke antistoff administreres 0,5–12 uker etter den umiddelbart foregående dose; og/eller

(e) antistoffene administreres intravenøst, subkutan eller intraperitonealt.

20 **5.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav, eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor:

(a) tumoren omfatter en eggstokkreft eller tumoren omfatter en bukspyttkjertelkreft; og/eller

(b) individet er resistent overfor en tidligere terapi eller utilstrekkelig responsiv på  
25 tidligere terapi eller har hatt tilbakefall etter tidligere terapi.

**6.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav, eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor fremgangsmåten videre

3810281

4

omfatter å administrere til individet et tredje terapeutisk middel eller en terapi, valgfritt hvor det tredje terapeutiske middel eller terapien 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

5 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.beta)-inhibitor, en epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-inhibitor, et antistoff mot et tumorspesifikt antigen, Bacillus Calmette-Guerin-vaksine, granulocyt-

10 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.

15 **7.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav, eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor den første antigenbindende arm av det bispesifikke antistoff omfatter en variabel region av den tunge kjede (HCVR), som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1, og en variabel region av den lette kjede (LCVR), som omfatter aminosyresekvensen av

20 SEQ ID NO: 2.

**8.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav, eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor B-HCDR1, B-HCDR2, B-HCDR3, B-LCDR1, B-LCDR2 og B-LCDR3 av den andre antigenbindende arm

25 av det bispesifikke antistoff omfatter aminosyresekvensene av henholdsvis SEQ ID NO: 14, 15, 16, 11, 12 og 13.

**9.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav, eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge krav 8, hvor den andre antigenbindende arm av det bispesifikke

3810281

5

antistoff omfatter en HCVR som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 3, og en LCVR som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 2.

- 5 **10.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav, eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor B-HCDR1, B-HCDR2, B-HCDR3, B-LCDR1, B-LCDR2 og B-LCDR3 av den andre antigenbindende arm av det bispesifikke antistoff omfatter aminosyresekvensene av henholdsvis SEQ ID NO: 26, 27, 28, 11, 12 og 13.
- 10 **11.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav, eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge krav 10, hvor den andre antigenbindende arm av det bispesifikke antistoff omfatter en HCVR som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 7; og en LCVR som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 2.
- 15 **12.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav, eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav omfatter en HCVR som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 33, og en LCVR som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 34.
- 20
- 13.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav, eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9 eller 12, hvor det bispesifikke antistoff omfatter en første tung kjede som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 29, paret med en lett kjede som omfatter aminosyresekvensen av
- 25 SEQ ID NO: 30, og en andre tung kjede som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 31, paret med en lett kjede som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 30.

3810281

6

**14.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav, eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 eller 10-12, hvor det bispesifikke antistoff omfatter en første tung kjede som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 29, paret med en lett kjede som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 30, og en andre tung kjede som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 32, paret med en lett kjede som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 30.

**15.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav, eller bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, anti-PD-1-antistoffet omfatter en tung kjede som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 41, og en lett kjede som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 42.