



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3866850 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.09.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.07.24
(86)	European Application Nr.	19798464.4
(86)	European Filing Date	2019.10.18
(87)	The European Application's Publication Date	2021.08.25
(30)	Priority	2018.10.19, US, 201862748089 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	MAURER, Matthew, Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA SIMONSEN, Katy L., Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **COMBINATION THERAPY FOR MELANOMA**

(56) References
Cited:

WO-A1-2015/042246
WO-A2-2018/222722
PAOLO ANTONIO ASCIERTO 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", 1 May 2017 (2017-05-01), XP055443316, Retrieved from the Internet
<URL:http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9520> [retrieved on 20180123]
ANONYMOUS: "History of Changes for Study: NCT01968109", 10 September 2018 (2018-09-10), XP055650794, Retrieved from the Internet
<URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT01968109?V_69=View#StudyPageTop> [retrieved on 20191209]
ANONYMOUS: "Relatlimab/Nivolumab Combo Active in Melanoma After PD-1/PD-L1 Therapy", 1 January 2017 (2017-01-01), XP055651201, Retrieved from the Internet
<URL:https://www.onclive.com/printer?url=/web-exclusives/relatlimabnivolumab-combo-active-in-melanoma-after-pd1pd1-therapy> [retrieved on 20191210]
ANONYMOUS: "History of Changes for Study: NCT03470922", 8 October 2018 (2018-10-08), XP055650785, Retrieved from the Internet
<URL:https://www.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03470922?V_14=View#StudyPageTop> [retrieved on 20191209]

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. Kombinasjon omfattende et anti-LAG-3-antistoff og et anti-PD-1-antistoff for bruk i en fremgangsmåte ved behandling en metastatisk melanomtumor eller en ikke opererbar melanomtumor hos en menneskelig pasient, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til

5 pasienten 160 mg av anti-LAG-3-antistoffet og 480 mg av anti-PD-1-antistoffet og hvor pasienten ikke har mottatt noen som helst tidligere systemisk behandling for det metastatiske melanomet eller det ikke opererbare melanomet,

hvor anti-LAG-3-antistoffet omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-domener av den variable tungkjederegionen med sekvensen angitt i SEKV. ID NR.:3, og CDR1-, CDR2- og CDR3-

10 domener av den variable lett kjederegionen med sekvensen angitt i SEKV. ID NR.:5, og hvor anti-PD-1-antistoffet omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-domenene av den variable tungkjederegionen med sekvensen angitt i SEKV. ID NR.: 15, og CDR1-, CDR2- og CDR3-domenene av den variable lett kjederegionen med sekvensen angitt i SEKV. ID NR.:17.

15 2. Anti-LAG-3-antistoff for bruk i en fremgangsmåte ved behandling en metastatisk melanomtumor eller en ikke opererbar melanomtumor hos en menneskelig pasient, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til pasienten 160 mg av anti-LAG-3-antistoffet og 480 mg av et anti-PD-1-antistoff og hvor pasienten ikke har mottatt noen som helst tidligere systemisk behandling for det metastatiske melanomet eller det ikke opererbare melanomet,

20 hvor anti-LAG-3-antistoffet omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-domener av den variable tungkjederegionen med sekvensen angitt i SEKV. ID NR.:3, og CDR1-, CDR2- og CDR3-domener av den variable lett kjederegionen med sekvensen angitt i SEKV. ID NR.:5, og hvor anti-PD-1-antistoffet omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-domenene av den variable tungkjederegionen med sekvensen angitt i SEKV. ID NR.: 15, og CDR1-, CDR2- og CDR3-

25 domenene av den variable lett kjederegionen med sekvensen angitt i SEKV. ID NR.:17.

3. Anti-PD-1-antistoff for bruk i en fremgangsmåte ved behandling en metastatisk melanomtumor eller en ikke opererbar melanomtumor hos en menneskelig pasient, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til pasienten 160 mg av et anti-LAG-3-antistoff og 480 mg av anti-PD-1-antistoffet og

30 hvor pasienten ikke har mottatt noen helst tidligere systemisk behandling for det metastatiske melanomet eller det ikke opererbare melanomet,

hvor anti-LAG-3-antistoffet omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-domener av den variable tungkjederegionen med sekvensen angitt i SEKV. ID NR.:3, og CDR1-, CDR2- og CDR3-domener av den variable lett kjederegionen med sekvensen angitt i SEKV. ID NR.:5, og

hvor anti-PD-1-antistoffet omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-domenene av den variable tungkjederegionen med sekvensen angitt i SEKV. ID NR.: 15, og CDR1-, CDR2- og CDR3-domenene av den variable lettkjederegionen med sekvensen angitt i SEKV. ID NR.:17.

- 5 4. Kombinasjon, anti-LAG-3-antistoff eller anti-PD-1-antistoff for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor pasienten har histologisk bekreftet, ikke opererbart melanom i stadium III eller IV.
- 10 5. Kombinasjon, anti-LAG-3-antistoff eller anti-PD-1-antistoff for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor pasienten:
- er 12 år eller eldre, eller
- har en ECOG-(Eastern Cooperative Oncology Group)-ytelsesstatus på 0 eller 1,
- eller
- har en Lansky-ytelsesscore på 80% eller høyere, eller
- 15 har en ECOG-(Eastern Cooperative Oncology Group)-ytelsesstatus på 0 eller 1 og en Lansky-ytelsesscore på 80% eller høyere, eller
- har målbar sykdom bestemt per RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), versjon 1.1.
- 20 6. Kombinasjon, anti-LAG-3-antistoff eller anti-PD-1-antistoff for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5,
- hvor mer enn 1% av pasientens tumorinfiltrerende lymfocytter uttrykker LAG-3, og/eller
- hvor pasientens tumorceller inneholder en BRAF V600-mutasjon.
- 25 7. Kombinasjon, anti-LAG-3-antistoff eller anti-PD-1-antistoff for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6,
- hvor anti-LAG-3-antistoffet er et full-lengde-antistoff og/eller hvor anti-PD-1-antistoffet er et full-lengde-antistoff, og/eller
- hvor anti-LAG-3-antistoffet er et monoklonalt, humant, humanisert, kimært eller
- 30 multispesifikt antistoff, og/eller
- hvor anti-PD-1-antistoffet er et monoklonalt, humant, humanisert, kimært eller multispesifikt antistoff, og/eller
- hvor anti-LAG-3-antistoffet er et multispesifikt antistoff som er et DART (Dual-Affinity Retargeting Antibody), et DVD-Ig eller et bispesifikt antistoff, og/eller

hvor anti-PD-1-antistoffet er et bispesifikt antistoff.

8. Kombinasjon, anti-LAG-3-antistoff eller anti-PD-1-antistoff for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7,

- 5 hvor anti-LAG-3-antistoffet og anti-PD-1-antistoffet er formulert for parenteral administrering,
 eventuelt hvor anti-LAG-3-antistoffet og anti-PD-1-antistoffet er formulert for intravenøs, intraperitoneal, intramuskulær, intratekal eller subkutan administrering, eller
 hvor anti-LAG-3-antistoffet og anti-PD-1-antistoffet er formulert sammen, eller
10 hvor anti-LAG-3-antistoffet og anti-PD-1-antistoffet er formulert separat.

9. Kombinasjon, anti-LAG-3-antistoff eller anti-PD-1-antistoff for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor fremgangsmåten omfatter å:

- 15 (a) fastslå uttrykkelse av LAG-3 på pasientens tumorinfiltrerende lymfocytter, PD-L1-uttrykkelse på pasientens tumorceller og/eller fastslå nærvær av en BRAF V600-mutasjon i pasientens tumorceller; og
 (b) administrere anti-LAG-3-antistoffet og anti-PD-1-antistoffet til pasienten.

10. Kombinasjon, anti-LAG-3-antistoff eller anti-PD-1-antistoff for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor fremgangsmåten omfatter å:

- 20 (a) bestemme nivået av LAG-3-uttrykkelse eller nivået av LAG-3- og PD-L1-uttrykkelse i en tumorprøve, eventuelt fastslå nærvær av tumorceller som uttrykker BRAF V600-mutasjonen; og
 (b) administrere anti-LAG-3-antistoffet og anti-PD-1-antistoffet til pasienten.

11. Kombinasjon, anti-LAG-3-antistoff eller anti-PD-1-antistoff for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor anti-LAG-3-antistoffet omfatter:

- 25 (a) relatlimab,
 (b) CDR1-, CDR2-, CDR3-domener av variable tungkjederegioner, omfattende sekvensen angitt henholdsvis i SEKV. ID NR.:7, 8 og 9, og CDR1-, CDR2-, CDR3-domener av variable
30 lettkjederegioner omfattende sekvensen angitt henholdsvis i SEKV. ID NR.:10, 11 og 12;
 (c) variable tung- og lettkjederegioner omfattende sekvensene angitt henholdsvis i SEKV. ID NR.:3 og 5; eller
 (d) tunge og lette kjeder omfattende sekvensene angitt henholdsvis i SEKV. ID NR.: 1 og 2.

12. Kombinasjon, anti-LAG-3-antistoff eller anti-PD-1-antistoff for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor anti-PD-1-antistoffet omfatter:

(a) nivolumab,

5

(b) CDR1-, CDR2- og CDR3-domener av variable tungkjederegioner omfattende sekvensen angitt henholdsvis i SEKV. ID NR.:19, 20 og 21, og CDR1-, CDR2- og CDR3-domener av variable lettkjederegioner omfattende sekvensen angitt henholdsvis i SEKV. ID NR.:22, 23 og 24; eller

10

(c) variable tung- og lettkjederegioner omfattende sekvensene angitt henholdsvis i SEKV. ID NR.: 15 og 17.