



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3880186 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.07.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.04.03
(86)	European Application Nr.	19817846.9
(86)	European Filing Date	2019.11.13
(87)	The European Application's Publication Date	2021.09.22
(30)	Priority	2018.11.14, US, 201862767218 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 10591-6706, USA
(72)	Inventor	FURY, Matthew G., 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	INTRALESIONAL ADMINISTRATION OF PD-1 INHIBITORS FOR TREATING SKIN CANCER
(56)	References Cited:	WO-A1-2018/106862 US-A1- 2018 243 413 Michael R. Migden ET AL: "PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma", The New England journal of medicine, vol. 379, no. 4, 26 July 2018 (2018-07-26) , pages 341-351, XP055694330, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1805131 Anonymous: "Definition of cemiplimab-rwlc - NCI Drug Dictionary - National Cancer Institute", , 23 October 2018 (2018-10-23), XP055668903, Retrieved from the Internet: URL: https://web.archive.org/web/20181023154256/https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/anti-pd-1-mono-clonal-antibody-regn2810?redirect=true [retrieved on 2020-02-14] Anonymous: "Intralesional Cemiplimab for Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma or Basal Cell Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov", , 1 August 2022 (2022-08-01), XP055978236, Retrieved from the Internet: URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC03889912?term=cemiplimab&draw=2&rank=7 [retrieved on 2022-11-07] LUUK VAN HOOREN ET AL: "Local checkpoint inhibition of CTLA-4 as a monotherapy or in combination with anti-PD1 prevents the growth of murine bladder cancer", EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 47, no. 2, 1 February 2017 (2017-02-01), pages 385-393, XP055596696, Weinheim ISSN: 0014-2980, DOI: 10.1002/eji.201646583

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. Farmasøytisk sammensetning, omfattende en terapeutisk virksom mengde av en programmert død 1 (PD-1)-hemmer for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hemming av veksten av en tumor, som omfatter:

- 5 (a) å velge ut en pasient med en hudkreft; og
 (b) intralesjonalt å administrere én eller flere doser av den farmasøytiske sammensetning til pasientens tumor;

hvor PD-1-hemmeren er et anti-PD-1-antistoff eller et antigenbindende fragment derav som omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner (CDR-er)
10 (HCDR1, HCDR2 og HCDR3) som er inneholdt i en variabel region av den tunge kjede (HCVR), som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1, og tre CDR-er (LCDR1, LCDR2 og LCDR3) som er inneholdt i en variabel region av den lette kjede (LCVR), som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 2.

15 **2.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor:

- (a) hudkreften er kutant plateepitelkarsinom (CSCC), basalcellekarsinom (BCC), merkelcellekarsinom eller melanom;
(b) hudkreften er CSCC; eller
(c) hudkreften er tilbakevendende reseserbar CSCC.

20

3. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor:

- (a) pasienten har mottatt tidligere behandling for kreften; valgfritt hvor den tidligere behandling omfatter operasjon, bestråling, kjemoterapi, behandling med en PD-1-hemmer og/eller annen antitumorterapi;
25 (b) pasienten er i risiko for tilbakefall;
(c) pasienten har en historikk med tilbakefall etter operasjon; og/eller
(d) pasienten har tidligere fått en organ- eller vevstransplantasjon.

4. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av
30 kravene 1-3, hvor hver dose av PD-1-hemmeren omfatter én eller flere intralesjonale injeksjoner av den farmasøytiske sammensetning i tumoren; valgfritt hvor:

- (a) i det minste to intralesjonale injeksjoner administreres på forskjellige steder av tumoren;

- (b) to til fem intralesjonale injeksjoner administreres på to til fem steder av tumoren;
 - (c) i det minste én intralesjonal injeksjon administreres til den øvre halvdel av tumoren;
 - 5 (d) i det minste én intralesjonal injeksjon administreres til huden som ligger over tumoren; og/eller
 - (e) i det minste én intralesjonal injeksjon administreres til en øvre periferi av tumoren, tilgrensende en grenseflate med normalt utseende hud.

- 10 **5.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor:
 - (a) tumoren har en overflatediameter på i det minste 1 cm; og/eller
 - (b) tumoren har en overflatediameter på ikke mer enn 2 cm.

- 15 **6.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor hver dose administreres én gang daglig, én gang på to dager, én gang på tre dager, én gang på fire dager, én gang på fem dager, én gang på seks dager, en gang i uka eller to ganger i uka.

- 20 **7.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor:
 - (a) hver dose omfatter 5mg til 200mg av PD-1-hemmeren; og/eller
 - (b) hver dose omfatter 5 mg, 15 mg eller 44 mg av PD-1-hemmeren.

- 25 **8.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor:
 - (a) administrasjonen av PD-1-hemmeren fremmer tumorregresjon, reduserer tumorcellelast, reduserer tumorbyrde og/eller forhindrer tumortilbakefall hos pasienten;
 - 30 (b) administrasjonen av PD-1-hemmeren fremmer i det minste cirka 10% mer tumorregresjon enn intravenøs administrasjon av PD-1-hemmeren; og/eller

(c) administrasjonen av PD-1-hemmeren fører til lavere forekomst av uønskede bivirkninger, mindre alvorlighet av uønskede bivirkninger og/eller mindre toksisitet enn intravenøs administrasjon av PD-1-hemmeren.

- 5 **9.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, som videre omfatter:
- (a) kirurgisk fjerning av tumoren etter trinn (b); og/eller
 - (b) å administrere et andre terapeutisk middel eller en terapi valgt blant kirurgi, bestråling, kjemoterapi, et kortikosteroid, et antiinflammatorisk medikament og/eller kombinasjoner derav; valgfritt hvor PD-1-hemmeren administreres:
- 10 (i) før det andre terapeutiske middel eller den andre terapi; eller
- (ii) etter det andre terapeutiske middel eller den andre terapi.
- 15 **10.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor:
- (a) HCDR1 har en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 3; HCDR2 har en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 4; HCDR3 har en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 5; LCDR1 har en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 6; LCDR2
- 20 har en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 7; og LCDR3 har en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 8; og/eller
- (b) anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav omfatter et HCVR/LCVR-sekvenspar av SEQ ID NO: 1/2.
- 25 **11.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor anti-PD-1-antistoffet omfatter en tung kjede og en lett kjede, hvor:
- (a) den tunge kjede har en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 9;
 - (b) den lette kjede har en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 10; eller
- 30 (c) den tunge kjede har en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 9 og den lette kjede har en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 10.

12. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor PD-1-hemmeren er cemiplimab eller en bioekvivalent derav.