



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3932951 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	2023.04.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.12.07
(86)	European Application Nr.	21191931.1
(86)	European Filing Date	2017.05.12
(87)	The European Application's Publication Date	2022.01.05
(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
	Designated Validation States:	MD
(62)	Divided application	EP3455258, 2017.05.12
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	LOWY, Israel, New York 10591, USA FURY, Matthew, G., New York 10591, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS OF TREATING SKIN CANCER BY ADMINISTERING A PD-1 INHIBITO
(56)	References Cited:	WO-A1-2015/193352 WO-A1-2015/112800 WIZNIA LAUREN E ET AL: "Treatment of Basal Cell Carcinoma in the Elderly: What Nondermatologists Need to Know", AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, EXCERPTA MEDICA, INC, UNITED STATES, vol. 129, no. 7, 1 April 2016 (2016-04-01) , pages 655-660, XP029616277, ISSN: 0002-9343, DOI: 10.1016/J.AMJMED.2016.03.003 Anonymous: "NCT02760498:A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma", ClinicalTrials.gov rchive, 2 May 2016 (2016-05-02), pages 1-3, XP055384616, Retrieved from the Internet: URL: https://clinicaltrials.gov/archive/NCT_02760498/2016_05_02

[retrieved on 2017-06-23]

KATHLEEN M. MAHONEY ET AL: "The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma", CLINICAL THERAPEUTICS., vol. 37, no. 4, 1 April 2015 (2015-04-01), pages 764-782, XP055285031, US ISSN: 0149-2918, DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.02.018
 N/a: "ESMO 2014: Results of a Phase III Randomised Study of Nivolumab in Patients with Advanced Melanoma After Prior Anti-CTLA4 Therapy", European Society for Medical Oncology, 29 September 2014 (2014-09-29), XP055318378, Retrieved from the Internet:
 URL:<http://www.esmo.org/Conferences/Past-Conferences/ESMO-2014-Congress/News-Articles/Results-of-a-Phase-III-Randomised-Study-of-Nivolumab-in-Patients-with-Advanced-Melanoma-After-Prior-Anti-CTLA4-Therapy> [retrieved on 2016-11-10]
 Suzanne L Topalian ET AL: "Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer", The New England journal of medicine, 28 June 2012 (2012-06-28), pages 2443-2454, XP055098235, United States DOI: 10.1056/NEJMoa1200690 Retrieved from the Internet:
 URL:<http://search.proquest.com/docview/1022620071>

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/>

EP 3932951

Patentkrav

1. Antistoff eller antigenbindende fragment derav som spesifikt binder programmert død-1 (Programmed Death-1, PD-1), for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hemming av veksten av en tumor, idet nevnte fremgangsmåte
- 5 omfatter:
- (a) å velge ut en pasient med basalcellekarsinom (Basal Cell Carcinoma, BCC); og
 - (b) å administrere til pasienten med behov derav en terapeutisk virksam mengde av antistoffet eller det antigenbindende fragment derav;
- 10 hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment derav omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner av den tunge kjede (HCDR1, HCDR2 og HCDR3) av en variabel region av den tunge kjede (HCVR), og tre komplementaritetsbestemmende regioner av den lette kjede (LCDR1, LCDR2 and LCDR3) av en variabel region av den lette kjede (LCVR), hvor HCDR1 omfatter
- 15 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.
- 20
2. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor BCC-et er metastatisk, inoperabelt eller lokalt fremskredet.
3. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten
- 25 ifølge krav 1 eller 2, hvor:
- (a) pasienten tidligere ble behandlet med i det minste én anti-kreftbehandling; eller
 - (b) pasienten er resistent eller utilstrekkelig responsiv overfor en tidligere behandling eller har hatt tilbakefall etter tidligere behandling.

30

EP 3932951

- 4.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 3, hvor anti-kreftbehandlingen velges blant operasjon, stråling, kjemoterapi, en hedgehog-signalvei-hemmer og et annet anti-PD-1-antistoff.
- 5 **5.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor BCC-et har utviklet seg etter forutgående behandling med, eller pasienten ikke tåler, en hedgehog-signalvei-hemmer.
- 10 **6.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 4 eller 5, hvor hedgehog-signalvei-hemmeren velges blant vismodegib og sonedegib.
- 7.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment derav administreres i én eller flere doser, hvor:
- 15 (a) hver dose administreres 0,5 til 4 uker etter den umiddelbart foregående dose;
- (b) hver dose administreres 2 uker etter den umiddelbart foregående dose;
- 20 eller
- (c) hver dose administreres 3 uker etter den umiddelbart foregående dose.
- 8.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 7, hvor hver dose omfatter anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragment derav i en mengde på:
- 25 (a) 1, 3 eller 10 mg/kg av pasientens kroppsvekt; valgfritt 3 mg/kg av pasientens kroppsvekt; eller
- (b) 50–600 mg; valgfritt 200, 250 eller 350 mg.
- 30 **9.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor antistoffet eller det antigenbindende

EP 3932951

fragment derav administreres som en monoterapi.

10. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor administrasjonen fører til i det minste én virkning valgt fra gruppen bestående av hemming av
 5 tumorvekst, tumorregresjon, reduksjon i en tumors størrelse, reduksjon i tumorcelleantall, forsinkelse i tumorvekst, abskopal effekt, hemming av tumormetastasering, reduksjon i metastatisk skade over tid, redusert anvendelse av kjemoterapeutiske eller cytotoksiske midler, reduksjon i tumorbyrde, økning i
 10 progresjonsfri overlevelse, økning i generell overlevelse, komplett respons, delvis respons og stabil sykdom.

11. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 og 10, som videre
 15 omfatter å administrere et ytterligere terapeutisk middel eller en ytterligere behandling til pasienten, hvor det ytterligere terapeutiske middel eller den ytterligere behandling velges fra gruppen bestående av en hedgehog-signalvei-hemmer, operasjon, stråling, et kjemoterapeutisk middel, en kreftvaksine, en programmert død-ligand 1 (PD-L1)-hemmer, en lymfocytaktiveringsgen 3 (LAG3)-hemmer, en
 20 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-lymfocyt-attenuator (BTLA)-hemmer, en T-celle-immunreseptor med Ig- og ITIM-domener (TIGIT)-hemmer, en CD47-hemmer, en indoleamin-2,3-dioksygenase (IDO)-hemmer, et bispesifikt anti-
 25 CD3/anti-CD20-antistoff, en vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF)-antagonist, en angiopoietin-2 (Ang2)-hemmer, en 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
 30 cytotoksin, en interleukin-6-reseptor (IL-6R)-hemmer, en interleukin-4-reseptor (IL-4R)-hemmer, en IL-10-hemmer, IL-2, IL-7, IL-21, IL-15, et antistoff-

EP 3932951

legemiddelkonjugat, et antiinflammatorisk medikament og et kosttilskudd.

12. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor antistoffet eller
5 det antigenbindende fragment derav administreres intravenøst, subkutant eller intraperitonealt.

13. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor antistoffet eller
10 det antigenbindende fragment derav omfatter en HCVR med minst 90% sekvensidentitet med SEQ ID NO: 1 og/eller en LCVR med minst 90% sekvensidentitet med SEQ ID NO: 2.

14. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvor HCVR-en
15 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1, og LCVR-en omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 2.

15. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, hvor antistoffet
20 omfatter en tung kjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 9 og en lett kjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 10.

16. Antistoff som spesifikt binder programmert død-1 (PD-1), for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hemming av veksten av en tumor, idet nevnte
25 fremgangsmåte omfatter:

- (a) å velge ut en pasient med lokalt fremskredet basalcellekarsinom (BCC) eller metastatisk BCC, hvor pasienten har hatt progresjon på, eller er intolerant overfor, en hedgehog-signalvei-hemmer;
- 30 (b) intravenøst å administrere en dose på 350 mg av et antistoff som spesifikt binder PD-1, hver tredje uke til pasienten med behov for dette;

EP 3932951

- hvor anti-PD-1-antistoffet omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner av den tunge kjede (HCDR1, HCDR2 og HCDR3) av en variabel region av den tunge kjede (HCVR), og tre komplementaritetsbestemmende regioner av den lette kjede (LCDR1, LCDR2 and LCDR3) av en variabel region av den lette kjede (LCVR), hvor
- 5 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.
- 10
- 17.** Antistoff for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 16, hvor anti-PD-1-antistoffet omfatter en HCVR som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1, og en LCVR som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 2.
- 15 **18.** Antistoff for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 16 eller 17, hvor anti-PD-1-antistoffet omfatter en tung kjede som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 9, og en lett kjede som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 10.