



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2988760 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 35/66 (2015.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.09.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.06.17
(86)	European Application Nr.	14774988.1
(86)	European Filing Date	2014.03.28
(87)	The European Application's Publication Date	2016.03.02
(30)	Priority	2013.03.29, US, 201361806497 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	Biomed Valley Discoveries, Inc., 4520 Main Street 16th Floor, Kansas City, Missouri 64111, USA The Johns Hopkins University, 3400 North Charles Street, Baltimore, MD 21218, USA
(72)	Inventor	SAHA, Saurabh, 2848 West 118th Ter., Leawood, Kansas 66211, USA ZHOU, Shibin, 820 Crystal Palace Court, Owings Mills, Maryland 21117, USA VOGELSTEIN, Bert, 3700 Breton Way, Baltimore, MD 21208, USA KINZLER, Kenneth, W., 1403 Hallkirk Way, Bel Air, MD 21015, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **C. NOVYI FOR THE TREATMENT OF SOLID TUMORS IN HUMANS**

(56) References
Cited:

WO-A1-2005/018332
US-A1- 2005 079 157
WO-A2-2008/073148
WO-A1-03/045153
LEU ET AL.: 'Laboratory and Clinical Evidence of Synergistic Cytotoxicity of Sequential Treatment With Gemcitabine Followed by Docetaxel in the Treatment of Sarcoma' JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY vol. 22, no. 9, 01 May 2004, pages 1706 - 1712, XP055289437
BROOK, ITZHAK.: 'Anaerobic infections in children' MICROBES AND INFECTION vol. 4, 01 April 2002, pages 1271 - 1280, XP055289439

SCHLOM ET AL.: 'Recent Advances in Therapeutic Cancer Vaccines' CANCER BIOTHERAPY AND RADIOPHARMACEUTICALS vol. 27, no. 1, 17 January 2012, pages 2 - 5, XP055289443

NICOLSON ET AL.: 'Gulf War Illnesses: Complex Medical and Scientific and Political Paradox' MEDICINE, CONFLICT & SURVIVAL vol. 14, 1998, pages 74 - 83

BETTEGOWDA ET AL.: 'Overcoming The Hypoxic Barrier To Radiation Therapy With Anaerobic Bacteria' PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES vol. 100, no. 25, 09 December 2003, pages 15083 - 15088, XP055289445

WALTHER ET AL.: 'NOVEL JET-INJECTION TECHNOLOGY FOR NONVIRAL INTRATUMORAL GENE TRANSFER IN PATIENTS WITH MELANOMA AND BREAST CANCER' CLINICAL CANCER RESEARCH vol. 14, 15 November 2008, pages 7545 - 7553, XP055289450

DANG LONG H ET AL: "Targeting vascular and avascular compartments of tumors with C. novyi-NT and anti-microtubule agents", CANCER BIOLOGY & THERAPY, LANDES BIOSCIENCE, US, vol. 3, no. 3, 1 March 2004 (2004-03-01), pages 326-337, XP002483666, ISSN: 1538-4047

VAN MELLAERT ET AL.: 'Clostridium spores as anti-tumour Agents' TRENDS IN MICROBIOLOGY vol. 14, no. 4, 01 April 2006, pages 190 - 196, XP025014172

NEMUNAITIS ET AL.: 'Pilot trial of genetically modified, attenuated Salmonella expressing the E. coli cytosine deaminase gene in refractory cancer patients' CANCER GENE THERAPY vol. 10, no. 10, 01 October 2003, pages 737 - 744, XP055042285

DIAZ ET AL.: 'Pharmacologic and Toxicologic Evaluation of C. novyi-NT Spores' TOXICOLOGICAL SCIENCES vol. 88, no. 2, 14 September 2005, pages 562 - 575, XP009074547

Erika L Krick ET AL: "Evaluation of Clostridium novyi-NT spores in dogs with naturally occurring tumors", American journal of veterinary research, 1 January 2012 (2012-01-01), page 112, XP055296011, United States Retrieved from the Internet:
URL:<http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/ajvr.73.1.112>

Chetan Bettegowda ET AL: "Clostridium novyi-NT Cancer Therapeutic", Chordoma Foundation, 22 March 2013 (2013-03-22), pages 1-42, XP055295754, Retrieved from the Internet:
URL:<http://www.chordomafoundation.org/wp-content/uploads/2013/04/2013-Bettegowda-Saha.pdf> [retrieved on 2016-08-16]

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. Enhetsdose av *C. novyi*-kolonidannende enheter (CFU-er) omfattende ca. 1×10^3 - 1×10^4 , ca. 1×10^4 - 1×10^5 eller ca. 1×10^5 - 1×10^6 CFU-er i en farmasøytisk akseptabel bærer eller løsning for anvendelse i behandlingen av en fast tumor til stede i et menneske via intratumoral administrering.
2. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori den faste tumoren velges fra gruppen som består av bløtvevssarkom, hepatocellulært karsinom, brystkreft, kreft i bukspyttkjertelen og melanom.
3. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori den faste tumoren er leiomyosarkom, eller fortrinnsvis retroperitonealt leiomyosarkom.
4. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori enhetsdosen omfatter ca. 1×10^3 , ca. 1×10^4 ca. 1×10^5 eller ca. 1×10^6 *C. novyi* CFU-er.
5. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori *C. novyi* CFU-ene velges fra gruppen som består av vegetative former og sporeformer.
6. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori *C. novyi* er *C. novyi* NT.
7. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge krav 6, hvori enhetsdosen omfatter
 - (i) ca. 1×10^6 *C. novyi* NT-sporer i en farmasøytisk akseptabel bærer eller løsning;
 - (ii) ca. 1×10^5 *C. novyi* NT-sporer i en farmasøytisk akseptabel bærer eller løsning;
 - (iii) ca. 1×10^4 *C. novyi* NT-sporer i en farmasøytisk akseptabel bærer eller løsning; eller
 - (iiii) ca. 1×10^3 *C. novyi* NT-sporer i en farmasøytisk akseptabel bærer eller løsning.

8. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori enhetsdosen skal injiseres

- (i) på en enkelt lokasjon i tumoren;
- (ii) på flere unike lokasjoner i tumoren;
- (iii) på 1–5 unike lokasjoner i tumoren; eller
- (iv) på 5 eller flere unike lokasjoner i tumoren.

9. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori enhetsdosen videre skal administreres i en flerhet av behandlingssykluser til mennesket, hver behandlingssyklus omfattende injeksjon av en enhetsdose av C. novyi CFU-ene i den faste tumoren.

10. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge krav 9, hvori

- (i) 1–10 behandlingssykluser skal administreres; eller
- (ii) 2–4 behandlingssykluser skal administreres;

og/eller hvori

- (a) intervallet mellom hver behandlingssyklus er ca. 5–100 dager; eller
- (b) intervallet mellom hver behandlingssyklus er ca. 7 dager.

11. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge krav 7(i), hvori ytterligere IV-fluider skal administreres til mennesket før, under og/eller etter at hvert av C. novyi NT-sporene skal administreres.

12. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge krav 7(i), hvori ytterligere en flerhet av behandlingssykluser skal administreres til mennesket, idet hver behandlingssyklus er omfattende injeksjonen av en enhetsdose av C. novyi NT-sporene inn i den faste tumoren, fortrinnsvis hvori 2–4 behandlingssykluser skal administreres.

13. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori ytterligere IV-fluider skal administreres til mennesket før, under og/eller etter at hver C. novyi skal administreres.

14. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori videre en første antibiotikakur skal tilveiebringes til mennesket i en tidsperiode og i en dosering som er effektiv for å

behandle eller lindre en bivirkning forårsaket av C. novyi.

15. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge krav 14, hvori antibiotikaen skal administreres i to uker etter C. novyi-administrering.

16. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge krav 14 eller 15, hvori antibiotikaen velges fra gruppen som består av amoksisillin, klavulanat, metronidazol og kombinasjoner derav.

17. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 14 til 16, hvori videre en andre antibiotikakur skal tilveiebringes i en tidsperiode og i en dosering som er effektiv for å behandle eller lindre en negativ bivirkning forårsaket av C. novyi, fortrinnsvis initieres den andre antibiotikakuren etter fullføring av den første antibiotikakuren og utføres i 1–6 måneder eller 3 måneder.

18. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge krav 17, hvori antibiotikumet anvendt i den andre kuren er doksosyklin.

19. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18, videre hvori det skal administreres en behandling valgt fra gruppen som består av kjemoterapi, strålebehandling, immunterapi og kombinasjoner derav til mennesket.

20. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge krav 19, hvori immunterapien omfatter administrering til mennesket av en immunkontrollpunktinhibitor.

21. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, hvori den faste tumoren er resistent mot en behandling valgt fra gruppen som består av kjemoterapi, strålebehandling, immunterapi og kombinasjoner derav.

22. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge krav 19, hvori kjemoterapien omfatter administrering til mennesket av

- (i) middel valgt fra gruppen som består av en anti-metabolitt, en mikrotubuleinhibitor, et DNA-skadelig middel, et antibiotikum, et anti-

angiogenesemiddel, et vaskulært forstyrrende middel, et molekylært målrettet middel og kombinasjoner derav, eller

(ii) middel valgt fra gruppen som består av gemcitabin, taksol, adriamycin, ifosfamid, trabektedin, pazopanib, abraxsan, avastin, everolimus og kombinasjoner derav.

23. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 22, hvori den faste tumoren er refraktær mot standardbehandling eller den faste tumoren er uten en tilgjengelig standardbehandling.

24. Enhetsdosen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 23, som induserer en potent lokalisert inflammatorisk respons og en adaptiv immunrespons hos mennesket.

25. Enhetsdose for anvendelse i behandlingen av en fast tumor til stede i et menneske, hvori det intratumoralt i mennesket skal administreres én til fire sykluser av en enhetsdose av C. novyi NT-sporer omfattende ca. 1×10^4 sporer per syklus, hver enhetsdose av C. novyi NT-sporer suspenderes i en farmasøytisk akseptabel bærer eller løsning.

26. Sett for anvendelse i behandlingen av en fast tumor til stede i et menneske, omfattende en enhetsdose av C. novyi CFU-er omfattende ca. 1×10^3 - 1×10^4 , eller ca. 1×10^4 - 1×10^5 , eller ca. 1×10^5 - 1×10^6 CFU-er i en farmasøytisk akseptabel bærer eller løsning, hvori enhetsdosen skal administreres intratumoralt og instruksjoner for anvendelse av settet.

27. Sett for anvendelsen ifølge krav 26, videre omfattende ett eller flere antibiotikum, som er effektivt for å behandle eller lindre en negativ bivirkning forårsaket av C. novyi CFU-ene.

28. Sett for anvendelsen ifølge krav 26 eller 27, hvori C. novyi CFU-ene velges fra gruppen som består av vegetative former og sporeformer.

29. Settet for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 24 til 28, hvori C. novyi er C. novyi NT.

30. Settet for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 26 til 29, hvori enhetsdosen omfatter

- (i) ca. 1×10^6 C. novyi NT-sporer i en farmasøytisk akseptabel bærer eller løsning;
- (ii) ca. 1×10^5 C. novyi NT-sporer i en farmasøytisk akseptabel bærer eller løsning;
- (iii) ca. 1×10^4 C. novyi NT-sporer i en farmasøytisk akseptabel bærer eller løsning; eller
- (iiii) ca. 1×10^3 C. novyi NT-sporer i en farmasøytisk akseptabel bærer eller løsning.

31. Settet for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 26 til 30, videre omfattende

- (i) 1–4 enhetsdoser av C. novyi for å utføre 1–4 behandlingssykluser; eller
- (ii) 1–4 enhetsdoser av C. novyi NT-sporene for å utføre 1–4 behandlingssykluser.