



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3319635 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*A61K 39/395 (2006.01)*  
*A61K 35/74 (2015.01)*  
*A61P 35/00 (2006.01)*  
*C07K 16/28 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |
|------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                | 2021.09.20                                                                                                                                                                                                                    |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2021.04.21                                                                                                                                                                                                                    |
| (86) | European Application Nr.                                             | 16734013.2                                                                                                                                                                                                                    |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2016.06.24                                                                                                                                                                                                                    |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2018.05.16                                                                                                                                                                                                                    |
| (30) | Priority                                                             | 2015.06.24, GB, 201511120<br>2015.06.24, GB, 201511121                                                                                                                                                                        |
| (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                                                           | Immodulon Therapeutics Limited, 6-9 The Square Stockley Park, Uxbridge UB11 1FW, Storbritannia                                                                                                                                |
| (72) | Inventor                                                             | AKLE, Charles, Immodulon Therapeutics Limited6-9 The SquareStockley Park, Uxbridge UB11 1FW, Storbritannia<br>BRUNET, Laura Rosa, Immodulon Therapeutics Limited6-9 The SquareStockley Park, Uxbridge UB11 1FW, Storbritannia |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike                                                                                                                      |

---

|      |                   |                                                                                        |
|------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title             | <b>A CHECKPOINT INHIBITOR AND A WHOLE CELL MYCOBACTERIUM FOR USE IN CANCER THERAPY</b> |
| (56) | References Cited: | WO-A2-2007/050405<br>WO-A1-2014/181121<br>US-A1- 2013 209 517<br>WO-A1-2015/092382     |

FERDINANDO CM CANANZI ET AL: "Long-term survival and outcome of patients originally given Mycobacterium vaccae for metastatic malignant melanoma", HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS, vol. 9, no. 11, 1 November 2013 (2013-11-01), pages 2427-2433, XP055296164, US ISSN: 2164-5515, DOI: 10.4161/hv.25618

ANGUS G. DALGLEISH ET AL: "Enhanced effect of checkpoint inhibitors when given after or together with IMM-101: significant responses in four advanced melanoma patients with no additional major toxicity", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 16, no. 1, 14 August 2018 (2018-08-14), XP55572142, DOI: 10.1186/s12967-018-1602-8

R. HOUOT ET AL: "T-cell modulation combined with intratumoral CpG cures lymphoma in a mouse model without the need for chemotherapy", BLOOD, vol. 113, no. 15, 9 April 2009 (2009-04-09), pages 3546-3552, XP055097946, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2008-07-170274

MAVERAKIS EMANUAL ET AL: "Metastatic melanoma - a review of current and future treatment options.", ACTA DERMATO-VENEREOLÓGICA MAY 2015, vol. 95, no. 5, May 2015 (2015-05), pages 516-527, XP002760950, ISSN: 1651-2057

O'BRIEN M E R ET AL: "A randomized phase II study of SRL172 (Mycobacterium vaccae) combined with chemotherapy in patients with advanced inoperable non-small-cell lung cancer and mesothelioma", BRITISH JOURNAL OF CANCER, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 83, no. 7, 1 October 2000 (2000-10-01), pages 853-857, XP001095848, ISSN: 0007-0920, DOI: 10.1054/BJOC.2000.1401

Midan Ai ET AL: "Immune checkpoint combinations from mouse to man", Cancer Immunology, Immunotherapy, vol. 64, no. 7, 3 January 2015 (2015-01-03), pages 885-892, XP55572599, Berlin/Heidelberg ISSN: 0340-7004, DOI: 10.1007/s00262-014-1650-8

D. ZAMARIN ET AL: "Localized Oncolytic Virotherapy Overcomes Systemic Tumor Resistance to Immune Checkpoint Blockade Immunotherapy", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 6, no. 226, 5 March 2014 (2014-03-05), pages 226ra32-226ra32, XP055296235, Washington, DC ISSN: 1946-6234, DOI: 10.1126/scitranslmed.3008095

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. Immunmodulator til anvendelse ved behandling av kreft i kombinasjon med kontrollpunkthemmer-terapi, hvori kontrollpunkthemmer-terapien omfatter administrasjon av et blokkeringsmiddel valgt fra pembrolizumab, atezolizumab eller tremelimumab, og kombinasjoner derav, hvori immunmodulatoren omfatter helcelle, ikke-patogen varmedrepende *Mycobacterium obuense* og hvori immunmodulatoren skal administreres samtidig, separat eller sekvensielt med kontrollpunkthemmer-terapien.
2. Immunmodulatoren til anvendelse ifølge krav 1, hvori blokkeringsmidlet er pembrolizumab og hvori pasienten har dMMR (mismatch repair deficient) tumorer forbundet med kreften og/eller utviser PD-L1-uttrykk i minst 10 %, eller 20 %, eller 30 %, eller 40 %, eller 50 % eller mer av tumorceller, når målt ved anvendelse av SP142-immunhistokjemisk antistoffassay.
3. Immunmodulatoren til anvendelse ifølge krav 1, hvori blokkeringsmidlet er atezolizumab administrert intravenøst med en dose på minst 10 eller 15 mg/kg eller mer hver 3. uke, eventuelt hvori pasienten utviser PD-L1-uttrykk i minst 1 %, 5 % eller 10 % eller flere av tumorceller og/eller tumorinfiltrerende immunceller valgt fra B-celler og NK-celler, når målt ved anvendelse av SP142 immunhistokjemisk antistoffassay.
4. Immunmodulatoren til anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori kreften velges fra prostatakreft, leverkreft, nyrekreft, lungekreft, brystkreft, kolorektal kreft, brystkreft, bukspyttkjertelkreft, hjernekreft, hepatocellulært karsinom, lymfom, leukemi, magekreft, livmorkreft, eggstokkreft, kreft i skjoldkjertelen, melanom, hode- og halskreft, hudkreft og bløtvevskreft, fortrinnsvis hvori kreften velges fra melanom, bukspyttkjertelkreft, kolorektal kreft, prostatakreft eller eggstokkreft.

5. Immunmodulatoren til anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori kreften er metastatisk.
6. Immunmodulatoren til anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den ikke-patogen varmedepende *Mycobacterium obuense* og/eller blokkeringsmidlet er til administrasjon via parenteral, oral, sublingual, nasal eller pulmonær bane, fortrinnsvis hvori den parenterale banen velges fra subkutan, intradermal, subdermal, intraperitonealt eller intravenøst, eventuelt hvori den parenterale banen omfatter intratumoral injeksjon eller administrasjon tilstøtende tumorer eller tilstøtende lymfenoder.
7. Immunmodulatoren til anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori administrasjon av immunmodulatoren er før og/eller etter kontrollpunkthemmer-terapien, eventuelt hvori immunmodulatoren administreres i to eller flere, tre eller flere, fire eller flere, fem eller flere, ti eller flere eller tjue eller flere gjentatte doser.
8. Immunmodulatoren til anvendelse ifølge krav 1, hvori anvendelsen resulterer i forbedret terapieffekt i forhold til administrasjon med kun blokkeringsmiddel eller immunmodulator.
9. Immunmodulatoren til anvendelse ifølge krav 8, hvori mengden ikke-patogen varmedepende *Mycobacterium obuense* som administreres per dose, er fra 10<sup>7</sup> til 10<sup>9</sup> celler, eller fortrinnsvis fra 0,1 mg til 1 mg.
10. Immunmodulatoren til anvendelse ifølge krav 8, hvori forbedret terapieffekt måles med økt samlet overlevelsestid, eller hvori forbedret terapieffekt måles med økt progresjonsfri overlevelse, eller hvori forbedret terapieffekt måles med redusert eller stabilisering av tumorstørrelse, eller hvori forbedret terapieffekt måles med en forbedret samlet responsrate og/eller økt livskvalitet.