



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3452053 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61M 31/00 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.04.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.12.14
(86)	European Application Nr.	17793523.6
(86)	European Filing Date	2017.05.05
(87)	The European Application's Publication Date	2019.03.13
(30)	Priority	2016.05.06, US, 201662333151 P 2017.01.06, US, 201762443614 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	TARIS Biomedical LLC, 113 Hartwell Avenue, Lexington, Massachusetts 02421, USA
(72)	Inventor	GIESING, Dennis, 4421 SW Gull Point Drive, Lee's Summit MO 64082, USA CUTIE, Christopher, 116 Shade Street, Lexington MA 02421, USA SARMA, Purnanand, 100 Carriage Way, Carlisle MA 01741, USA LARRIVÉE-ELKINS, Cheryl, 300 Central Street, Framingham MA 01701, USA SEARCY, Christopher, 250 First Ave. Apt. 805, Charlestown MA 02129, USA AGARWAL, Vikas, C/o Taris Biomedical LLC 113 Hartwell Avenue, Lexington MA 02421, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	METHOD OF TREATING LOWER TRACT UROTHELIAL CANCER
(56)	References Cited:	US-A1- 2015 165 178 US-A1- 2015 250 717 COCKERILL, P.A. et al.: "Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer", BJU Int., vol. 117, no. 3, 23 May 2015 (2015-05-23), pages 456-462, XP055439488, SKINNER, E.C. et al.: "SWOG S0353: Phase II Trial of Intravesical Gemcitabine in Patients with

Nonmuscle Invasive Bladder Cancer and Recurrence after 2 Prior Courses of Intravesical Bacillus Calmette-Guerin", *The Journal of Urology*, vol. 190, no. 4, 2013, pages 1200-1204, XP028712640,

LI, J. et al.: "Effect of internal iliac artery chemotherapy after transurethral resection of bladder tumor for muscle invasive bladder cancer", *Chin J Cancer Res.*, vol. 26, no. 5, October 2014 (2014-10), pages 558-563, XP055439490,

Anonymous: "TARIS Biomedical Announces Positive Results from Ph1b Trial of TAR-200 (GemRISTM) in Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer | Business Wire", , 6 January 2017 (2017-01-06), XP055639407, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.businesswire.com/news/home/20170106005117/en/TARIS-Biomedical-Announces-Positive-Results-Ph1b-Trial> [retrieved on 2019-11-06]

OH K S ET AL: "Combined-Modality Therapy With Gemcitabine and Radiation Therapy as a Bladder Preservation Strategy: Long-Term Results of a Phase I Trial", *INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION: ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS*, PERGAMON PRESS, USA, vol. 74, no. 2, 1 June 2009 (2009-06-01), pages 511-517, XP026094986, ISSN: 0360-3016, DOI: 10.1016/J.IJROBP.2008.08.021 [retrieved on 2008-10-30]

"A Phase Ib, Multicenter, Open Label Study Evaluating Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of GemRIS 225 mg in Subjects With Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder NCT02720367", *ClinicalTrials.gov*, 24 March 2016 (2016-03-24), XP055439485, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02720367/2016_03_24 [retrieved on 2017-06-07]

SHARIAT, S.F. et al.: "Update on intravesical agents for non-muscle-invasive bladder cancer", *Immunotherapy*, vol. 2, no. 3, May 2010 (2010-05), pages 381-392, XP9512850,

Anonymous: "A Phase Ib, Multicenter, Open Label Study Evaluating Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of GemRIS 225 mg in Subjects With Muscle-Invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder NCT02722538", *ClinicalTrials.gov*, 2 May 2016 (2016-05-02), XP055439481, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02722538/2016_05_02 [retrieved on 2017-06-07]

STERNBERG ITAY A ET AL: "Intravesical Gemcitabine for High Risk, Nonmuscle Invasive Bladder Cancer after Bacillus Calmette-Guérin Treatment Failure", *JOURNAL OF UROLOGY*, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 190, no. 5, 7 May 2013 (2013-05-07), pages 1686-1691, XP028734145, ISSN: 0022-5347, DOI: 10.1016/J.JURO.2013.04.120

BIDNUR, S. et al.: "Inhibiting Immune Checkpoints for the Treatment of Bladder Cancer", *Bladder Cancer*, vol. 2, no. 1, 7 January 2016 (2016-01-07), pages 15-25, XP055439493,

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. En antimetabolitt til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av muskelinvasiv blærekreft i et individ omfattende administrering til individet en effektiv mengde av antimetabolitten, der antimetabolitten leveres lokalt til blæren,
5 der antimetabolitten er gemcitabin, og der gemcitabinet leveres kontinuerlig til blæren til individet i 24 timer til 6 uker.
2. Antimetabolitten til anvendelse ifølge krav 1, der fremgangsmåten videre omfatter administrering til individet en effektiv mengde av et andre middel.
3. Antimetabolitten til anvendelse ifølge krav 1 eller 2, der gemcitabinet leveres
10 kontinuerlig til blæren til individet i en periode på 24 timer til tre uker.
4. Antimetabolitten til anvendelse ifølge krav 1 eller 2, der gemcitabinet leveres kontinuerlig til blæren til individet i 7 dager.
5. Antimetabolitten til anvendelse ifølge krav 1 eller 2, der gemcitabinet leveres kontinuerlig til blæren til individet i 3 uker.
- 15 6. Antimetabolitten til anvendelse ifølge krav 1 eller 2, der fremgangsmåten omfatter en første gemcitabin-leveringsperiode og en andre gemcitabin-leveringsperiode.
7. Antimetabolitten til anvendelse ifølge krav 6, der:
(i) den første og andre gemcitabin-leveringsperioden er hver 7. dag; eller
20 (ii) den første og andre gemcitabin-leveringsperioden er hver 3. uke; og/eller
(iii) den første og andre gemcitabin-leveringsperioden er atskilt med en hvileperiode på 14 dager.
8. Antimetabolitten til anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, der
25 antimetabolitten leveres i en første leveringsfase med en frigjøringshastighet etterfulgt av en andre leveringsfase med en andre frigjøringshastighet.
9. Antimetabolitten til anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, der antimetabolitten leveres ved en dose på fra ca. 1 mg/dag til ca. 300 mg/dag.

10. Antimetabolitten til anvendelse ifølge krav 2, eller hvilket som helst krav avhengig av dette, der det andre middelet er et immunomodulerende middel.

11. Antimetabolitten til anvendelse ifølge krav 10, der:

- 5 (a) det immunomodulerende middelet er en immunologisk kontrollpunktthemmer, valgfritt der den immunologiske kontrollpunktthemmeren er en inhibitor av et immun kontrollpunkt protein selektert fra gruppen bestående av PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, B- og T-lymfocytttemper (BTLA), killer inhibitor reseptor (KIR), GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, fosfatidylserin, CD27, TNF- α , CD33, Siglec-5, Siglec-7, Siglec-9, og Siglec-11; eller
- 10 (b) det immunomodulerende middelet er en agonist av et kostimulerende immunmolekyl, valgfritt der det kostimulerende immunmolekylet er selektert fra gruppen bestående av CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, IL-10, TGF-beta, TOR reseptor, og glukokortikoid-indusert TNFR-relatert protein GITR.

12. Antimetabolitten til anvendelse ifølge krav 2, der det andre middelet er et andre
15 kjemoterapeutisk middel, valgfritt der det kjemoterapeutiske middelet er selektert fra gruppen bestående av paklitaksel, docetaksel, og oksaliplatin.

13. Antimetabolitten til anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-12, der den muskelinvasive blærekreften er lokalt avansert blærekreft eller metastatisk blærekreft.

- 20 14. Antimetabolitten til anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-13, der fremgangsmåten videre omfatter å bestemme gemcitabin/metabolitt-forholdet i urinen, der et forhold under en terskelverdi er indikativ for effektiv behandling.