



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3728313 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.08.02
(86)	European Application Nr.	18829861.6
(86)	European Filing Date	2018.12.21
(87)	The European Application's Publication Date	2020.10.28
(30)	Priority	2017.12.21, WO, PCT/IB17/001595
(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 Extension States:	BA; ME
(73)	Proprietor	Debiopharm International S.A., Forum "après-demain" Chemin Messidor 5-7, 1006 Lausanne, Sveits
(72)	Inventor	VUAGNIAUX, Grégoire, Rue Orient-Ville 8, 1005 Lausanne, Sveits WIEDEMANN, Norbert, Avenue Fantaisie 6, 1006 Lausanne, Sveits GAVILLET, Bruno, 430 route de Pitegny, 01220 Grilly, Frankrike SZYLDERGEMAJN ALTMAN, Sergio Adrian, Chemin des Hirondelles 10, 1162 Saint Prex, Sveits
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	COMBINATION ANTI CANCER THERAPY WITH AN IAP ANTAGONIST AND AN ANTI PD-1 MOLECULE
(56)	References Cited:	Anonymous: "A Dose-Finding Study of the Second Mitochondrial Activator of Caspases (SMAC) Mimetic Debio 1143 When Given in Combination With Avelumab to Participants With Advanced Solid Malignancies and to Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Platinum-Based Therapy", clinical trials.gov, 18 December 2017 (2017-12-18), pages 1-8, XP055502607, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03270176?V_7=View#StudyPageTop [retrieved on 2018-08-28] Anonymous: "NCT02587962:Dose-escalation Study of Birinapant and Pembrolizumab in Solid Tumors", , 8 November 2017 (2017-11-08), pages 1-8, XP055503207, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02587962?V_4=View#StudyPageTop [retrieved on 2018-08-29] CONOR J KEARNEY ET AL: "PD-L1 and IAPs co-operate to protect tumors from cytotoxic lymphocyte-derived TNF", CELL DEATH AND DIFFERENTIATION., vol. 24, no. 10, 30 June 2017 (2017-06-30) , pages 1705-1716, XP055502801, GB ISSN: 1350-9047, DOI: 10.1038/cdd.2017.94 SHAWN T. BEUG ET AL: "Smac mimetics synergize with immune checkpoint inhibitors to promote tumour immunity against glioblastoma", NATURE COMMUNICATIONS, vol. 8, 15 February 2017 (2017-02-15), XP055482024, DOI: 10.1038/ncomms14278

Yvonne Bo: "Role of Smac in Lung Carcinogenesis and Therapy", , 1 July 2017 (2017-07-01), page e107165, XP055502783, United States DOI: 10.1371/journal.pone.0107165 Retrieved from the Internet: URL:<http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/1050348.pdf> [retrieved on 2018-08-28]
Anonymous: "NCT02890069: Phase Ib, Open-label, Multi-center Study to Characterize the Safety, Tolerability and Pharmacodynamics (PD) of PDR001 in Combination With LCL161, Everolimus (RAD001) or Panobinostat (LBH589)", clinical trials.gov, 1 December 2017 (2017-12-01), pages 1-9, XP055502777, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02890069?V_8=View#StudyPageTop [retrieved on 2018-08-28]

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 inhibitor av apoptoseprotein (IAP)-antagonist for bruk i en fremgangsmåte for behandling av kreft hos et menneske, fremgangsmåten omfatter:

- (i) administrering av IAP-antagonisten i løpet av en induksjonsperiode, hvori varigheten av induksjonsperioden er valgt fra området 1 til 48 dager før første administrering av et anti-PD-1-molekyl; etterfulgt av
- (ii) administrering av et anti-PD-1-molekyl etter avslutningen av induksjonsperioden;

hvori:

anti-PD-1-molekylet er Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab, PDR001, IBI-308, Cemiplimab, Camrelizumab, BGB-A317, BCD-100, JS-001, JNJ-3283, MEDI0680, AGEN-2034, TSR-042, Sym-021, PF-06801591, MGD-013, MGA-012, LZM-009, GLS-010, Genolimzumab, BI 754091, AK-104, CX-072, WBP3155, SHR-1316, PD-L1 Inhibitor Millamolecule, BMS-936559, M-7824, LY-3300054, KN-035, FAZ-053, CK-301 eller CA-170; og IAP-antagonisten administrert under induksjonsperioden er Debio 1143, GDC-917/CUDC-427, LCL161, GDC-0152, TL-32711/Birinapant, HGS-1029/AEG-40826, BI 891065, ASTX-660 eller APG-1387, fortrinnsvis er IAP-antagonisten Debio 1143, LCL161 eller Birinapant.

2. IAP-antagonisten for bruk ifølge krav 1, hvori:

- (a) det menneskelige individet administreres med IAP-antagonisten i løpet av en induksjonsperiode på 1 til 28 dager, etterfulgt av administrering av anti-PD-1-molekylet;
- (b) det menneskelige individet administreres med IAP-antagonisten i løpet av en induksjonsperiode på 5 til 28 dager, etterfulgt av administrering av anti-PD-1-molekylet;
- (c) IAP-antagonisten blir ikke administrert på én eller flere dager under induksjonsperioden; og/eller
- (d) administreringen av IAP-antagonisten fortsettes etter at administreringen med anti-PD-1-molekylet har startet, eller en annen IAP-antagonist administreres samtidig med anti-PD-1-molekylet.

3. IAP-antagonisten for bruk ifølge krav 1 eller 2, hvori:

- (a) kreften er en kreft som er kjent for å reagere på behandling med et anti-PD-1-molekyl hos 10 % eller mer av behandlede pasienter;
- (b) kreften er hode- og nakkekraft, melanom, urotelialkreft, ikke-småcellet lungekreft, mikrosatellitt ustabilitet (MSI) høye svulster fra agnostisk primærsted eller nyrekraft;
- (c) kreften er en kreft med en responsrate på behandling med et anti-PD-1-molekyl på 10 % eller mindre, fortrinnsvis 5 % eller mindre; eller
- (d) kreften er kreft i bukspyttkjertelen, tykktarmskreft, multippelt myelom, småcellet lungekreft, hepatokarsinom eller eggstokkreft.

4. IAP-antagonisten for bruk ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori kreften har blitt vurdert til å være svakt immunogen.

5. IAP-antagonisten for bruk ifølge krav 4, hvori nevnte vurdering består av en analyse av en markør for immunogenisitet i en pasients biologiske prøve tatt før induksjonsperioden og et funn av at markørens tilstedeværelse, ekspresjonsnivå eller avledet skår svikter en forhåndsbestemt terskel.

6. IAP-antagonisten for bruk ifølge krav 5, hvori:

- (a) markøren er PD-L1 uttrykt på kreftceller og/eller immunceller; eller
- (b) markøren er tumorinfiltrerende lymfocytter, fortrinnsvis CD8+ celler, eller tumormutasjonsbelastning.

7. IAP-antagonisten for bruk ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori administreringen av IAP-antagonisten under en induksjonsperiode fortsettes inntil kreften er vurdert til å ha høy immunogenisitet.

8. IAP-antagonisten for bruk ifølge krav 7, hvori vurderingen består av en analyse av en markør for immunogenisitet i en pasients biologiske prøve tatt etter induksjonsperioden og et funn av at markørens tilstedeværelse, ekspresjonsnivå eller avledede skår overstiger en forhåndsbestemt terskel.

9. IAP-antagonisten for bruk ifølge krav 8, hvori:

- (a) markøren er PD-L1 uttrykt på kreftceller og/eller immunceller; eller
- (b) markøren er tumorinfiltrerende lymfocytter, fortrinnsvis CD8+ celler, eller tumormutasjonsbelastning.

10. IAP-antagonisten for bruk ifølge krav 5, 6, 8 eller 9, hvori den biologiske prøven er en tumor eller flytende biopsi.

11. IAP-antagonisten for bruk ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori anti-PD-1-molekylet er Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab, PDR001 eller BI 754091.

12. IAP-antagonisten for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori anti-PD-1-molekylet er et antistoff mot PD-1 eller PD-L1.

13. IAP-antagonisten for bruk ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori administreringen av anti-PD-1-molekylet er kombinert med én eller flere andre kreftterapier, inkludert en annen immunterapi, strålebehandling, kjemoterapi, kjemiradioterapi, onkolytiske virus, antiangiogene terapier og/eller målrettede kreftterapier.

14. IAP-antagonisten for bruk ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori IAP-antagonisten er en andre mitokondriell-avledet aktivator av caspases (SMAC) mimetika.

15. IAP-antagonisten for bruk ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori IAP-antagonisten er Debio 1143.