



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3762004 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 35/761 (2015.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.01.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.09.13
(86)	European Application Nr.	19710999.4
(86)	European Filing Date	2019.03.05
(87)	The European Application's Publication Date	2021.01.13
(30)	Priority	2018.03.05, EP, 18000210
(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	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Straße 22, 81675 München, Tyskland
(72)	Inventor	HOLM, Per, Sonne, Meisenstr. 27, 82256 Fürstenfeldbruck, Tyskland NAWROTH, Roman, Greppenstr. 54, 82239 Alling, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **TREATMENT OF TUMORS BY A COMBINATION OF AN ONCOLYTIC ADENOVIRUS AND A CDK4/6 INHIBITOR**

(56) References Cited:

WO-A2-2005/052143, WO-A1-2016/178167, WO-A1-2014/153204, WO-A2-2004/035616, WO-A2-03/099859,
KOSTOVA Y ET AL: "An armed, YB-1-dependent oncolytic adenovirus as a candidate for a combinatorial anti-glioma approach of virotherapy, suicide gene therapy and chemotherapeutic treatment", CANCER GENE THERAPY, APPLETON & LANGE, NEW YORK, vol. 22, no. 1, 12 December 2014 (2014-12-12), pages 30-43, XP036973442, ISSN: 0929-1903, DOI: 10.1038/CGT.2014.67 [retrieved on 2014-12-12]
YUN GE ET AL: "Synergistic antitumor effects of CDK inhibitor SNS-032 and an oncolytic adenovirus co-expressing TRAIL and Smac in pancreatic cancer", MOLECULAR MEDICINE REPORTS, vol. 15, no. 6, 12 April 2017 (2017-04-12), pages 3521-3528, XP055594561, GR ISSN: 1791-2997, DOI: 10.3892/mmr.2017.6472
Susumu Kobayashi ET AL: "p16 INK4a Expression Adenovirus Vector to Suppress Pancreas Cancer Cell Proliferation 1", , 1 January 1999 (1999-01-01), XP055594851, Retrieved from the Internet: URL:<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/5/12/4182.full.pdf> [retrieved on 2019-06-07]
MING BAI ET AL: "Effects of CDKN2A (p16^{INK4A}/p14^{ARF}) Over-Expression on Proliferation and Migration of Human Melanoma A375 Cells", CELLULAR PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY., vol. 40, no. 6, 1 January 2016 (2016-01-01), pages 1367-1376, XP055594850, CH ISSN: 1015-8987, DOI: 10.1159/000453189

HAN HSI WONG ET AL: "Oncolytic Viruses for Cancer Therapy: Overcoming the Obstacles", VIRUSES, vol. 2, no. 1, 11 January 2010 (2010-01-11), pages 78-106, XP055149118, DOI: 10.3390/v2010078 & MA J ET AL: "E2F Promoter-Regulated Oncolytic Adenovirus with p16 Gene Induces Cell Apoptosis and Exerts Antitumor Effect on Gastric Cancer", DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NE, vol. 54, no. 7, 26 November 2008 (2008-11-26), pages 1425-1431, XP019673573, ISSN: 1573-2568

Anonymous: "Oncolytic Viral Therapy", , 10 April 2019 (2019-04-10), XP055594785, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.pegsummit.com/Oncolytic-Viral-Therapy> [retrieved on 2019-06-06]

Koll ET AL: "Treatment of bladder cancer with YB-1 dependent oncolytic adenovirus: preliminary in vitro studies", , 1 January 2015 (2015-01-01), XP055594623, Retrieved from the Internet: URL:[https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056\(15\)60035-5/pdf](https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(15)60035-5/pdf) [retrieved on 2019-06-06]

NADIYA LYPOVA ET AL: "Targeting Palbociclib-Resistant Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Cells via Oncolytic Virotherapy", CANCERS, vol. 11, no. 5, 16 May 2019 (2019-05-16), page 684, XP055594787, DOI: 10.3390/cancers11050684

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/>

3762004

1

Patentkrav

1. Kombinasjon omfattende et onkolytisk adenovirus og en CDK4/6-hemmer, hvor adenoviruset replikerer på en YB-1-avhengig måte og hvor adenoviruset mangler uttrykkelse av E1A13S.

5 2. Kombinasjon ifølge krav 1, hvor adenoviruset mangler replikering i celler som mangler YB-1 i kjernen, men replikerer i celler som har YB-1 i kjernen.

3. Kombinasjon ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 2, hvor kombinasjonen videre omfatter en PARP-hemmer.

10

4. Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor kombinasjonen videre omfatter en bromdomene-hemmer.

15 5. Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 for bruk i en fremgangsmåte for behandling av en tumor eller kreft.

6. Adenovirus for bruk i en fremgangsmåte for behandling av en tumor eller kreft hos et individ, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere et adenovirus og en CDK4/6-hemmer til individet, hvor adenoviruset er definert som i et hvilket som helst av kravene 1 til 2.

20

7. CDK4/6-hemmer for bruk i en fremgangsmåte for behandling av en tumor eller kreft hos et individ, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere et adenovirus og CDK4/6-hemmeren til individet, hvor adenoviruset er definert som i et hvilket som helst av kravene 1 til 2.

25 8. Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, kombinasjon for bruk ifølge krav 5, adenovirus for bruk ifølge krav 6 og CDK4/6-hemmer for bruk ifølge krav 7, hvor adenoviruset er valgt fra gruppen omfattende XVir-N-31, dl520, AdΔ24, AdΔ24-RGD, dl922-947, E1Ad/01/07, dl1119/1131, CB 016, VCN-01, E1Adl1107, E1Adl1101, ORCA-010, Enadenotucirev og virus som mangler et uttrykt viralt onkogen som er i stand til å binde et funksjonelt Rb-tumorundertrykker-genprodukt.

30

9. Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 og 8, kombinasjon for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 5 og 8, adenovirus for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 6 og 8 og CDK4/6-hemmer for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 7 og 8, hvor adenoviruset er XVir-

3762004

2

N-31.

10. Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 og 8 til 9, kombinasjon for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 5 og 8 til 9, adenovirus for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 6 og 8 til 9 og CDK4/6-hemmer for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 7 og 8 til 9, hvor CDK4/6-hemmeren er en CDK4/6-hemmer som stanser celler i G1-fasen og hemmer E2F1.
11. Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 og 8 til 10, kombinasjon for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 5 og 8 til 10, adenovirus for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 6 og 8 til 10 og CDK4/6-hemmer for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 7 og 8 til 10, hvor CDK4/6-hemmeren er valgt fra gruppen omfattende palbociclib som også omtales som PD 0332991, abemaciclib, som også omtales som LY-2835219, ribociclib, som også omtales som LEE011, trilaciclib, som også omtales som G1T28, og dinaciclib.
12. Kombinasjon for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 5 og 8 til 11, adenovirus for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 6 og 8 til 11 og CDK4/6-hemmer for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 7 og 8 til 11, hvor sykdommen, tumoren eller kreften uttrykker Rb eller er Rb-positiv.
13. Kombinasjon for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 5 og 8 til 12, adenovirus for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 6 og 8 til 12 og CDK4/6-hemmer for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 7 og 8 til 12, hvor cellene til tumorcellene har en resistens mot eller er ufølsomme overfor ett eller flere farmasøytisk aktive midler og/eller stråling.
14. Kombinasjon for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 5 og 8 til 13, adenovirus for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 6 og 8 til 13 og CDK4/6-hemmer for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 7 og 8 til 13, hvor tumoren eller kreften inneholder YB-1 i cellekjernen uavhengig av cellesyklusen.
15. Kombinasjon for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 5 og 8 til 14, adenovirus for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 6 og 8 til 14 og CDK4/6-hemmer for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 7 og 8 til 14, hvor sykdommen er valgt fra gruppen omfattende blærekreft, brystkreft, metastatisk brystkreft (mBC), melanom, gliom, bukspyttkjertelkreft, hepatocellulært karsinom, lungeadenokarsinom, sarkom, eggstokkreft, nyrekreft, prostatakreft og leukemi.