



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2136633 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01N 43/04 (2006.01)
A01N 63/00 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.03.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.10.28
(86)	European Application Nr.	08732358.0
(86)	European Filing Date	2008.03.17
(87)	The European Application's Publication Date	2009.12.30
(30)	Priority	2007.03.15, US, 894932 P
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Proprietor	SillaJen Biotherapeutics, Inc., 450 Sansome Street, Suite 650, San Francisco, CA 94111, US-USA
(72)	Inventor	KIRN, David, 444 La Verne Ave., Mill Valley, CA 64941, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	ONCOLYTIC VACCINIA VIRUS CANCER THERAPY
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A2-2007/030668 anonymous: "NCT00554372 on 2008_02_26 - A Study of Recombinant Vaccinia Virus to Treat Unresectable Primary Hepatocellular Carcinoma", ClinicalTrials.gov , 26 February 2008 (2008- 02-26), pages 1-5, XP002663553, Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00554372/2008_02_26 [retrieved on 2011-11-15] anonymous: "NCT00429312 on 2007_03_02 - A Study of Recombinant Vaccinia Virus to Treat Malignant Melanoma", ClinicalTrials.gov , 2 March 2007 (2007-03-02), pages 1-4, XP002663554, Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00429312/2007_03_02 [retrieved on 2011-11-14] KIM ET AL: "Systemic Armed Oncolytic and Immunologic Therapy for Cancer with JX-594, a Targeted Poxvirus Expressing GM-CSF", MOLECULAR THERAPY, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 14, no. 3, 12 August 2006 (2006-08-12), pages 361-370, XP005844829, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1016/J.YMTHE.2006.05.008 KIM ET AL: "167. Both Oncolysis and Tumor Immunity Are Involved in an Autitumoral Efficacy by Intratumoral Injection of Recombinant Vaccinia Virus (TK Deleted, hGM-CSF Inserted Wyeth Strain) in a VX2 Rabbit Model", MOLECULAR THERAPY, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 11, 15 August 2005 (2005-08-15), page 67, XP005015506, ISSN: 1525-0016 KIM ET AL: "168. Antitumoral Efficacy of Multiple Injection of JX-594 (Thymidine Kinase (TK) Deleted, Human GM-CSF Inserted Wyeth Strain) Via Tail Vein in N-Nitrosomorpholine (NNM) Treated Rats", MOLECULAR THERAPY, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 11, 15 August 2005 (2005-08-15), page 67, XP005015507, ISSN: 1525-0016
------	----------------------	---

- THORNE ET AL: "169. The Creation of Novel Oncolytic Vaccinia Virus Vectors for Efficient Systemic Delivery of Transgenes to Tumors", MOLECULAR THERAPY, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 11, 15 August 2005 (2005-08-15), page 67, XP005015508, ISSN: 1525-0016
- THORNE STEPHEN H ET AL: "THE USE OF ONCOLYTIC VACCINIA VIRUSES IN THE TREATMENT OF CANCER: A NEW ROLE FOR AN OLD ALLY?", CURRENT GENE THERAPY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD, NL, vol. 5, no. 4, 1 January 2005 (2005-01-01) , pages 429-443, XP008075683, ISSN: 1566-5232, DOI: 10.2174/1566523054546215
- LIU T-C ET AL: "Clinical trial results with oncolytic virotherapy: A century of promise, a decade of progress", NATURE CLINICAL PRACTICE ONCOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, vol. 4, no. 2, 1 January 2007 (2007-01-01) , pages 101-117, XP009100877, ISSN: 1743-4254, DOI: 10.1038/NCPONC0736
- MCCART ET AL. CANCER RESEARCH vol. 61, 2001, pages 8751 - 8757, XP002331814
- QIN H. ET AL. HUM. GENE THER. vol. 7, 1996, pages 1853 - 1860, XP008122421
- MASTRANGELO ET AL. CANCER GENE THER. vol. 6, no. 5, 1998, pages 409 - 422, XP003025629
- KIM D H ET AL: "REPLICATING VIRUSES AS SELECTIVE CANCER THERAPEUTICS", MOLECULAR MEDICINE TODAY, ELSEVIER, CAMBRIDGE, GB, vol. 2, no. 12, 1 December 1996 (1996-12-01), pages 519-527, XP000891648, ISSN: 1357-4310, DOI: 10.1016/S1357-4310(97)81456-6
- TA-CHIANG LIU ET AL: "The Targeted Oncolytic Poxvirus JX-594 Demonstrates Antitumoral, Antivascular, and Anti-HBV Activities in Patients With Hepatocellular Carcinoma", MOLECULAR THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 16, no. 10, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 1637-1642, XP008155715, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/MT.2008.143 [retrieved on 2008-07-15]
- Jeong Heo ET AL: "Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer", Nature Medicine, vol. 19, no. 3, 10 February 2013 (2013-02-10), pages 329-336, XP055184099, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/nm.3089

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. Replikasjonskompetent vacciniavirusvektor som er tymidinkinase-(TK)-mangelfull og uttrykker GM-CSF for anvendelse i en fremgangsmåte for å indukere onkolyse av en tumor i et menneske, hvori fremgangsmåten omfatter administrering til individet av minst 1×10^9 pfu av vaccinia-virusvektoren ved injeksjon inn i tumormassen eller tumorvaskulaturen.
5
2. Den replikasjonskompetente vacciniavirusvektoren for anvendelse ifølge krav 1, hvori tumoren er en hjernekrefttumor, en hode- og halskrefttumor, en spiserørkrefttumor, en hudkrefttumor, en lungekrefttumor, en tymisk krefttumor, en magekrefttumor, en tykktarmkrefttumor, en leverkrefttumor, en eggstokkrefttumor, en livmorkrefttumor, en blærekrefttumor, en testikkelkrefttumor, en endetarmskrefttumor, en brystkrefttumor, en bukspyttkjertelkrefttumor, et hepatocellulært karsinom eller et melanom.
10
15
3. Den replikasjonskompetente vacciniavirusvektoren for anvendelse ifølge krav 1, hvori onkolyse induseres i minst 20 % av cellene i tumoren, i minst 30 % av cellene i tumoren, i minst 40 % av cellene i tumoren, i minst 50 % av cellene i tumoren, i minst 60 % av cellene i tumoren, i minst 70 % av cellene i tumoren, i minst 80 % av cellene i tumoren eller i minst 90 % av cellene i tumoren.
20
25
4. Den replikasjonskompetente vacciniavirusvektoren for anvendelse ifølge krav 1, hvori tumoren er tilbakevendende.
5. Den replikasjonskompetente vacciniavirusvektoren for anvendelse ifølge krav 1, hvori tumoren er primær.
30

- 6.** Den replikasjonskompetente vacciniavirusvektoren for anvendelse ifølge krav 1, hvori tumoren er metastatisk.

5

- 7.** Den replikasjonskompetente vacciniavirusvektoren for anvendelse ifølge krav 1, hvori tumoren er multimedikamentresistent.

10

- 8.** Den replikasjonskompetente vacciniavirusvektoren for anvendelse ifølge krav 1, hvori medikamentet formuleres for administrering i kombinasjon med en andre kreftbehandling.

15

- 9.** Den replikasjonskompetente vacciniavirusvektoren for anvendelse ifølge krav 8, hvori den andre kreftbehandlingen er kjemoterapi, en biologisk behandling, strålebehandling, immunterapi, en hormonbehandling, en anti-vaskulær behandling, kryoterapi, en toksinbehandling, eller kirurgi.

20

- 10.** Den replikasjonskompetente vacciniavirusvektoren for anvendelse ifølge krav 1, hvori tumoren er ikke-resektabel før behandling og resektabel etter behandling.

25

- 11.** Den replikasjonskompetente vacciniavirusvektoren for anvendelse ifølge krav 1, hvori vacciniavirusvektoren omfatter ett eller flere modifiserte virusgener.

30

- 12.** Den replikasjonskompetente vacciniavirusvektoren for anvendelse ifølge krav 11, hvori det ene eller de flere modifiserte virusgenene omfatter ett eller flere av:
- 5 (a) et interferon-modulerende polypeptid valgt fra A53R, B8R, B13R, B18R, vC12L og E3L;
 - (b) komplementkontrollpolypeptidet VCP;
 - (c) et TNF-modulerende polypeptid valgt fra A53R og B28R;
 - (d) en serinproteasehemmer valgt fra B 13R og B22R;
 - 10 (e) et ikke-infeksiøst polypeptid av EEV-form, hvori polypeptidet er A34R eller B5R.
- 13.** Den replikasjonskompetente vacciniavirusvektoren for anvendelse ifølge krav 1, hvori medikamentet er for administrering to eller flere ganger.
- 15
- 14.** Den replikasjonskompetente vacciniavirusvektoren for anvendelse ifølge krav 13, hvori medikamentet er for to eller flere ganger administrering i løpet av en periode på minst 6 uker.
- 20
- 15.** Den replikasjonskompetente vacciniavirusvektoren for anvendelse ifølge krav 14, hvori medikamentet administreres ukentlig (dag 1, 8, 15, 22, 29 og 36) i totalt 6 behandlinger eller hver tredje uke.
- 25
- 16.** Den replikasjonskompetente vacciniavirusvektoren for anvendelse ifølge krav 2, hvori tumoren er en leverkrefttumor, et hepatocellulært karsinom eller et melanom.
- 30

17. Den replikasjonskompetente vacciniavirusvektoren for anvendelse ifølge krav 16, hvori tumoren er et ikke-resektabelt malignt melanom