



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2521776 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.03.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.11.02
(86)	European Application Nr.	11731733.9
(86)	European Filing Date	2011.01.05
(87)	The European Application's Publication Date	2012.11.14
(30)	Priority	2010.01.05, US, 282228 P 2010.01.07, US, 282247 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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Vascular Biogenics Ltd., 6 Jonathan Netanyahu Street, 60376 Or Yehuda, IL-Israel
(72)	Inventor	COHEN, Yael, 100 Stern Street, 55602 Kiryat-Ono, IL-Israel SHER, Naamit, 3 Paldi Street, 76248 Rechovot, IL-Israel FEIGE, Erez, P.O. Box 170, 50295 Hemed, IL-Israel BANGIO, Livnat, 1 Daniel Lifshitz Street, 49776 Petach-Tikva, IL-Israel BREITBART, Eyal, 27 HaYitzhar Street, 73127 Hashmonaim, IL-Israel
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS FOR USE OF A SPECIFIC ANTI-ANGIOGENIC ADENOVIRAL AGENT
(56)	References Cited:	WO-A1-00/61150 WO-A2-2007/096882 US-A1- 2003 124 100 US-A1- 2004 170 975 US-A1- 2004 197 860 US-A1- 2007 286 845 US-A1- 2008 063 656 GREENBERGER S ET AL: "Transcription-control led gene therapy against tumor angiogenesis", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION, US, vol. 113, no. 7, 1 April 2004 (2004-04-01) , pages 1017-1024, XP002349281, ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI200420007 PELED ET AL.: 'Antiangiogenic systemic gene therapy combined with doxorubicin administration induced caspase 8 and 9-mediated apoptosis in endothelial cells and an anti-metastasis effect.' CANCER GENE THER vol. 15, no. 8, August 2008, pages 535 - 442, XP002637900 ROBERTS ET AL.: 'Hexon-chimaeric adenovirus serotype 5 vectors circumvent pre-existing anti-vector immunity.' NATURE vol. 441, no. 7090, 11 May 2006, pages 239 - 243, XP002385300

ROSKOSKI ET AL.: 'Sunitinib: a VEGF and PDGF receptor protein kinase and angiogenesis inhibitor.' BIOCHEM-BIOPHYS RES COMMUN vol. 356, no. 2, 04 May 2007, pages 323 - 328, XP022090773
GREENBERGER ET AL.: 'Transcription-controlled gene therapy against tumor angiogenesis.' J CLIN INVEST vol. 113, no. 7, 01 April 2004, pages 1017 - 1024, XP002349281

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

- 5 **1.** Adenovirusvektor for anvendelse i behandling av en fast tumor hos et menneskelig individ med behov for dette, hvori vektoren omfatter et polynukleotid som omfatter et fas-kimært transgen transkripsjonelt bundet til en PPE-1-3X promotor, og hvori vektoren skal administreres til individet i en terapeutisk effektiv mengde på 3×10^{12} eller 1×10^{13} viruspartikler.
- 10 **2.** Adenovirusvektoren for anvendelse ifølge krav 1, hvori vektoren skal administreres i minst to separate doser.
- 15 **3.** Adenovirusvektoren for anvendelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori den terapeutisk effektive mengden er 1×10^{13} viruspartikler.
- 20 **4.** Adenovirusvektoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori den faste tumoren er kreft, en primær tumor eller en metastatisk tumor.
- 5.** Adenovirusvektoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori den faste tumoren er skjoldbruskkjertelkreft eller nevroendokrin kreft.
- 25 **6.** Adenovirusvektoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori adenovirusvektoren skal administreres systemisk.
- 7.** Adenovirusvektoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori det fas-kimære transgenet er et polynukleotid med nukleotidsekvensen som angitt i SEQ ID NO: 2 og SEQ ID NO: 3 eller nukleotidsekvensen angitt i SEQ ID NO: 4.
- 30 **8.** Adenovirusvektoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori PPE-1-3X-promotoren omfatter et polynukleotid med (i) nukleotidsekvensen som angitt i SEQ ID NO: 8 eller den komplementære sekvensen derav, (ii) nukleotidsekvensen som angitt i SEQ ID NO: 8 eller den komplementære sekvensen derav og nukleotidsekvensen som angitt i SEQ ID
- 35 NO: 6 eller den komplementære sekvensen derav, (iii) nukleotidsekvensen som angitt i SEQ ID NO: 7 eller en komplementær sekvens derav, eller (iv) nukleotidsekvensen som angitt i SEQ ID NO: 12.

- 9.** Adenovirusvektoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori adenovirusvektoren er en adenovirus 5-vektor.
- 5 **10.** Adenovirusvektoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori adenovirusvektoren omfatter nukleinsyresekvensen som angitt i SEQ ID NO: 9 eller 10.
- 10 **11.** Adenovirusvektoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori individet ytterligere skal motta et kjemoterapeutisk middel.
- 15 **12.** Adenovirusvektoren for anvendelsen ifølge krav 11, hvori det kjemoterapeutiske middelet skal administreres før behandling med viruspartiklene, samtidig med behandling med viruspartiklene eller etter behandling med viruspartiklene.
- 20 **13.** Adenovirusvektoren for anvendelsen ifølge krav 11, hvori det kjemoterapeutiske middelet er sunitinib.
- 25 **14.** Adenovirusvektoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori vektoren er formulert som en farmasøytisk sammensetning.
- 30 **15.** Adenovirusvektoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori vektoren reduserer sykdomsprogresjonen i den faste tumoren hos individet.
- 35 **16.** Adenovirusvektoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvori den faste tumoren er skjoldbruskkjertelkreft.
- 30 **17.** Anvendelse av en adenovirusvektor i fremstilling av et medikament for behandling av en fast tumor hos et menneskelig individ med behov for dette, hvori vektoren omfatter et polynukleotid som omfatter et fas-kimært transgen transkripsjonelt bundet til en PPE-1-3X-promotor, og hvori medikamentet omfatter 3×10^{12} eller 1×10^{13} viruspartikler.
- 35 **18.** Anvendelsen av krav 17, hvori det fas-kimære transgenet omfatter et polynukleotid med nukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO: 2 og SEQ ID NO: 3

5 eller nukleotidsekvensen angitt i SEQ ID NO: 4, og/eller PPE-1-3X-promotoren omfatter et polynukleotid med (i) nukleotidsekvensen som angitt i SEQ ID NO: 8 eller den komplementære sekvensen derav, (ii) nukleotidsekvensen som angitt i SEQ ID NO: 8 eller den komplementære sekvensen derav og nukleotidsekvensen som angitt i SEQ ID NO: 6 eller den komplementære sekvensen derav, (iii) nukleotidsekvensen som angitt i SEQ ID NO: 7 eller en komplementær sekvens derav, eller (iv) nukleotidsekvensen som angitt i SEQ ID NO: 12.

10 **19.** Anvendelsen ifølge krav 17 eller 18, hvori adenovirusvektoren er en adenovirus 5-vektor.

20. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 19, hvori den faste tumoren er skjoldbruskkjertelkreft.