



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2714071 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/00 (2006.01)
C12Q 1/68 (2018.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (21) Translation Published 2019.11.11
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2019.07.10
- (86) European Application Nr. 12723117.3
- (86) European Filing Date 2012.05.23
- (87) The European Application's Publication Date 2014.04.09
- (30) Priority 2011.05.24, WO, PCT/EP11/002576
2012.01.02, WO, PCT/EP12/000006
- (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 BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, Tyskland
TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz gemeinnützige GmbH, Freiligrathstrasse 12, 55131 Mainz, Tyskland
- (72) Inventor SAHIN, Ugur, Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz, Tyskland
KREITER, Sebastian, Niklas-Vogt-Str. 3, 55131 Mainz, Tyskland
DIKEN, Mustafa, Hindenburgstr. 11, 55118 Mainz, Tyskland
DIEKMANN, Jan, Pfannenstiel 27, 55270 Ober-Olm, Tyskland
KOSLOWSKI, Michael, Am Ried 23, 85764 Oberschleissheim, Tyskland
BRITTEN, Cedrik, Catharina-Lothary Str. 51, 55130 Mainz, Tyskland
CASTLE, John, Rudolf-Diesel-Strasse 40, 55131 Mainz, Tyskland
LÖWER, Martin, Franziska-Kessel-Strasse 61, 55131 Mainz, Tyskland
RENARD, Bernhard, Josefsstrasse 55, 55118 Mainz, Tyskland
OMOKOKO, Tana, Klarastrasse 1, 55116 Mainz, Tyskland
DE GRAAF, Johannes Hendrikus, Nelkenstrasse 5, 55296 Lörzweiler, Tyskland
- (74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **INDIVIDUALIZED VACCINES FOR CANCER**

(56) References Cited: WO-A2-2011/143656

US-A1- 2006 204 523

EP-A1- 2 100 620

WO-A2-03/059381

WO-A1-97/40156

US-A1- 2006 188 490

WO-A2-99/34015

EP-A2- 1 392 341

H-G Rammensee ET AL: "Cancer Vaccines: Some Basic Considerations" In: "Genomic and Personalized Medicine", 11 November 2008 (2008-11-11), Elsevier, XP055348899, page 573589,

NIELSEN J S ET AL: "An in vitro-transcribed-mRNA polyepitope construct encoding 32 distinct HLA class I-restricted epitopes from CMV, EBV, and Influenza for use as a functional control in human immune monitoring studies", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.,AMSTERDAM, NL, vol. 360, no. 1-2, 31 August 2010 (2010-08-31), pages 149-156, XP027222180, ISSN: 0022-1759 [retrieved on 2010-07-15]

GJERTSEN ET AL: "Mutated ras peptides as vaccines in immunotherapy of cancer", VOX SANGUINIS, S. KARGER AG, BASEL, CH, vol. 74, no. 2, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 489-495, XP002127145, ISSN: 0042-9007

J. C. CASTLE ET AL: "Exploiting the mutanome for tumor vaccination", CANCER RESEARCH, 1 January 2012 (2012-01-01), XP055018897, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3722

PANTEL K ET AL: "Circulating tumour cells in cancer patients: challenges and perspectives", TRENDS IN MOLECULAR MEDICINE, ELSEVIER CURRENT TRENDS, GB, vol. 16, no. 9, 1 September 2010 (2010-09-01), pages 398-406, XP027433109, ISSN: 1471-4914, DOI: 10.1016/J.MOLMED.2010.07.001 [retrieved on 2010-07-29] cited in the application

JOHN D. STOREY: "A direct approach to false discovery rates", PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY, vol. 64, no. 3, 1 August 2002 (2002-08-01) , pages 479-498, XP055061495, ISSN: 1369-7412, DOI: 10.1111/1467-9868.00346

PILLA L ET AL: "Mulleptide vaccination in cancer patients", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, INFORMA HEALTHCARE, ASHLEY, LONDON; GB, vol. 9, no. 8, 1 August 2009 (2009-08-01), pages 1043-1055, XP008176908, ISSN: 1471-2598, DOI: 10.1517/14712590903085109

RAMMENSEE H-G ET AL: "TOWARDS PATIENT-SPECIFIC TUMOR ANTIGEN SELECTION FOR VACCINATION", IMMUNOLOGICAL REVI, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC, US, vol. 188, 1 October 2002 (2002-10-01), pages 164-176, XP008026240, ISSN: 0105-2896, DOI: 10.1034/J.1600-065X.2002.18815.X

KESSLER J H ET AL: "Identification of T-cell epitopes for cancer immunotherapy", LEUKEMIA, MACMILLAN PRESS LTD, US, vol. 21, no. 9, 1 September 2007 (2007-09-01), pages 1859-1874, XP002516100, ISSN: 0887-6924, DOI: 10.1038/SJ.LEU.2404787 [retrieved on 2007-07-05]

SMITH S G ET AL: "Human dendritic cells genetically engineered to express a melanoma polyepitope DNA vaccine induce multiple cytotoxic T-cell responses", CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 7, no. 12, 1 December 2001 (2001-12-01), pages 4253-4261, XP002219398, ISSN: 1078-0432

SEBASTIAN KREITER ET AL: "Tumor vaccination using messenger RNA: prospects of a future therapy", CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY, vol. 23, no. 3, 13 April 2011 (2011-04-13) , pages 399-406, XP055018902, ISSN: 0952-7915, DOI: 10.1016/j.coi.2011.03.007

MATEO L ET AL: "An HLA-A2 polyepitope vaccine for melanoma immunotherapy", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 163, no. 7, 1 October 1999 (1999-10-01), pages 4058-4063, XP002244411, ISSN: 0022-1767

N. H. SEGAL ET AL: "Epitope Landscape in Breast and Colorectal Cancer", CANCER RESEARCH, vol. 68, no. 3, 1 February 2008 (2008-02-01), pages 889-892, XP055044926, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-3095

GIORGIO PARMIANI ET AL: "Unique human tumor antigens: immunobiology and use in clinical trials.", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 178, no. 4, 1 February 2007 (2007-02-01), pages 1975-1979, XP055044894, ISSN: 0022-1767

RAHMA OSAMA E ET AL: "A pilot clinical trial testing mutant von Hippel-Lindau peptide as a novel immune therapy in metastatic Renal Cell Carcinoma", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 8, no. 1, 28 January 2010 (2010-01-28),

page 8, XP021068353, ISSN: 1479-5876

FAWCETT ET AL: "An introduction to ROC analysis", PATTERN RECOGNITION LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 27, no. 8, 1 June 2006 (2006-06-01), pages 861-874, XP025053099, ISSN: 0167-8655, DOI: 10.1016/J.PATREC.2005.10.010 [retrieved on 2006-06-01] cited in the application

LUISA NOVELLINO ET AL: "A listing of human tumor antigens recognized by T cells: March 2004 update", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 54, no. 3, 1 March 2005 (2005-03-01), pages 187-207, XP019333092, ISSN: 1432-0851, DOI: 10.1007/S00262-004-0560-6

TOBIAS SJÖBLOM ET AL: "The Consensus Coding Sequences of Human Breast and Colorectal Cancers", SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, WASHINGTON, DC; US, vol. 314, 13 October 2006 (2006-10-13), pages 268-274, XP007901261, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/SCIENCE.1133427

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. Individualisert kreftvaksine for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en kreftpasient, idet fremgangsmåten omfatter trinnene:
 - (a) å tilveiebringe den individualiserte kreftvaksinen ved en fremgangsmåte som
5 omfatter trinnene:
 - (aa) å identifisere kreftspesifikke somatiske mutasjoner i en tumorprøve av kreftpasienten for å tilveiebringe en kreftmutasjonssignatur av pasienten; og
 - (ab) å tilveiebringe en RNA-vaksine som inneholder kreftmutasjonssignaturen oppnådd
10 i trinn (aa), hvori RNA-vaksinen som inneholder mutasjonssignaturen til pasienten, omfatter RNA som koder for et rekombinant polyepitopisk polypeptid omfattende mutasjonsbaserte neo-epitoper; og
 - (b) å administrere den individualiserte kreftvaksinen til pasienten.
2. Den individualiserte kreftvaksinen for anvendelse ifølge krav 1, hvori trinnet med å
15 identifisere kreftspesifikke somatiske mutasjoner omfatter å identifisere kreftmutasjonssignaturen til eksomet til én eller flere kreftceller.
3. Den individualiserte kreftvaksinen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori trinnet med å identifisere kreftspesifikke somatiske mutasjoner omfatter enkeltcellesekvensering av én eller flere kreftceller.
4. Den individualiserte kreftvaksinen for anvendelse ifølge krav 3, hvori kreftcellene er
20 sirkulerende tumorceller.
5. Den individualiserte kreftvaksinen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori trinnet med å identifisere kreftspesifikke somatiske mutasjoner involver å anvende neste generasjons sekvensering (NGS).
6. Den individualiserte kreftvaksinen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene
25 1 til 5, hvori trinnet med å identifisere kreftspesifikke somatiske mutasjoner omfatter å sekvensere genomisk DNA og/eller RNA til tumorprøven.
7. Den individualiserte kreftvaksinen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori det rekombinante polyepitopiske polypeptidet omfatter opptil 30 mutasjonsbaserte neo-epitoper.
- 30 8. Den individualiserte kreftvaksinen for anvendelse ifølge krav 7, hvori det rekombinante polyepitopiske polypeptidet videre omfatter epitoper som ikke inneholder kreftspesifikke somatiske mutasjoner som uttrykkes av kreftceller.
9. Den individualiserte kreftvaksinen for anvendelse ifølge krav 7 eller 8, hvori epitopene er i deres naturlige sekvenssammenheng for å danne en vaksinesekvens, hvori

vaksinesekvensen fortrinnsvis omfatter 20 eller flere aminosyrer.

10. Den individualiserte kreftvaksinen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori neo-epitopene, epitopene og/eller vaksinesekvensene er opprettet hode-til-hale og/eller er innbyrdes adskilt av ledd.