



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2908865 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 48/00 (2006.01) *A61K 45/06 (2006.01)*
A61K 31/337 (2006.01) *C07K 14/705 (2006.01)*
A61K 31/713 (2006.01) *C12N 7/00 (2006.01)*
A61K 35/761 (2015.01) *C12N 15/86 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2019.02.25

(80) Date of The European
Patent Office Publication of
the Granted Patent 2018.10.03

(86) European Application Nr. 13847711.2

(86) European Filing Date 2013.10.17

(87) The European Application's
Publication Date 2015.08.26

(30) Priority 2012.10.17, US, 201261715206 P
2013.03.14, US, 201361785287 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

(73) Proprietor Vascular Biogenics Ltd., 8 Hasatit St., Modiin 7178106, Israel

(72) Inventor BREITBART, Eyal, 27 Hayizhar Street, 73127 Hashmonaim, Israel
LEUBITZ, Andrea, 7 Pitom Haketoret Street, 90436 Efrat, Israel
FEIGE, Erez, P.O. Box 170, 50295 Hemed, Israel
PENSON, Richard, 60 Zana Park Drive, Braintree, MA 02184, USA

(74) Agent or Attorney PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **ADENOVIRUS EXPRESSING A FAS-CHIMERA AND USE THEREOF IN CANCER
TREATMENT METHODS**

(56) References
Cited: WO-A2-2011/083464, Valentina Fonsato ET AL: "Vascular Biology, Atherosclerosis and
Endothelium Biology Expression of Pax2 in Human Renal Tumor-Derived Endothelial Cells
Sustains Apoptosis Resistance and Angiogenesis", Am J Pathol, 1 January 2006 (2006-01-01),
pages 706-713050776, XP055344614, Retrieved from the Internet:
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/artic les/PMC1606486/pdf/JPATH168000706.pdf>,
TSUNODA T. & TAKAGI T.: "Estimating transcription factor bindability on DNA.",
BIOINFORMATICS.JUL-AUG, vol. 15, no. 7/8, July 1999 (1999-07), pages 622-630,, PIERRE L
TRIOZZI ET AL: "VB-111 for cancer", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, vol. 11,
no. 12, 1 October 2011 (2011-10-01), pages 1669-1676, XP055258923, ASHLEY, LONDON; GB
ISSN: 1471-2598, DOI: 10.1517/14712598.2011.618122, JING HU ET AL: "Hypoxia Regulates
Expression of the Endothelin-1 Gene through a Proximal Hypoxia-Inducible Factor-1 Binding Site

on the Antisense Strand", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 245, no. 3, 1 April 1998 (1998-04-01) , pages 894-899, XP055350749, AMSTERDAM, NL ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1006/bbrc.1998.8543, WO-A2-2014/060848, GREENBERGER ET AL.: 'Transcription-controlled gene therapy against tumor angiogenesis' J CLIN INVEST. vol. 113, 01 April 2004, pages 1017 - 1024, XP002349281, WO-A1-2011/086509, A. J. BRENNER ET AL: "Phase I Dose-Escalation Study of VB-111, an Antiangiogenic Virotherapy, in Patients with Advanced Solid Tumors", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 19, no. 14, 15 April 2013 (2013-04-15), pages 3996-4007, XP055258907, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2079, WO-A2-2014/118643, KALUZ S ET AL: "Regulation of gene expression by hypoxia: Integration of the HIF-transduced hypoxic signal at the hypoxia-responsive element", CLINICA CHIMICA ACTA, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 395, no. 1-2, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 6-13, XP023179427, ISSN: 0009-8981, DOI: 10.1016/J.CCA.2008.05.002 [retrieved on 2008-05-09], WO-A1-2011/083466, H. V. REDDI ET AL: "Antitumor Activity of VB-111, a Novel Antiangiogenic Virotherapeutic, in Thyroid Cancer Xenograft Mouse Models", GENES AND CANCER, vol. 2, no. 10, October 2011 (2011-10), pages 993-995, XP055258924, US ISSN: 1947-6019, DOI: 10.1177/1947601912437933, US-A1- 2011 251 122, TANG JING ET AL: "BETA-Adrenergic system, a backstage manipulator regulating tumour progression and drug target in cancer therapy", SEMINARS IN CANCER BIOLOGY, vol. 23, no. 6, December 2013 (2013-12), pages 533-542, XP028777328, ISSN: 1044-579X, DOI: 10.1016/J.SEMCANCER.2013.08.009, US-A1- 2010 267 129, RICHARD T. PENSON ET AL.: "A phase I/II trial of multiple dose VB-111 and weekly paclitaxel in recurrent platinum-resistant Müllerian cancer.", J CLIN ONCOL 2015. POSTER SESSION, GYNECOLOGIC CANCER, vol. 33, no. SUPPL, 5542, 29 May 2015 (2015-05-29), XP002755651,

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/>

P a t e n t k r a v

1. Vektor som omfatter nukleotidsekvensen presentert i SEKV ID NR: 19.

2. Vektor ifølge krav 1, hvori nevnte vektor er et adenovirus.

3. Farmasøytisk sammensetning som omfatter

(i) vektor ifølge krav 2; og

(ii) en farmasøytisk akseptabel bærer

hvor sammensetningen ikke inneholder en annen type adenovirus.

4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3, hvori sammensetningen er formulert som en steril, injiserbar form.

5. Vektor ifølge krav 2, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3 eller 4, til bruk for å inhibere, minske eller redusere angiogenese eller neovaskularisering i en tumor hos et individ som har behov for det, hvori individet skal få administrert en effektiv mengde av vektoren.

6. Vektor til bruk, eller farmasøytisk sammensetning til bruk ifølge krav 5, hvori den effektive mengden av vektoren er omkring 10^9 til omkring 10^{15} viruspartikler.

7. Vektor til bruk, eller farmasøytisk sammensetning til bruk ifølge krav 5 eller 6, hvori vektoren, eller den farmasøytiske sammensetningen skal administreres systemisk eller lokalt.

8. Vektor til bruk, eller farmasøytisk sammensetning til bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 7, hvori individet skal ytterligere administreres en effektiv

mengde av ett eller flere kjemoterapeutiske midler eller strålebehandling.

9. Vektor til bruk, eller farmasøytisk sammensetning til bruk ifølge krav 8, hvori det ene eller de flere kjemoterapeutiske midlene eller strålebehandlingen skal administreres før, samtidig med, eller etter administreringen av vektoren, eller den farmasøytiske sammensetningen.

10. Vektor til bruk, eller farmasøytisk sammensetning til bruk ifølge krav 8 eller 9, hvori det ene eller de flere kjemoterapeutiske midlene er valgt fra gruppen som består av acivicin; aklarubicin; akodazolhydroklorid; akronin; adriamycin; adozelesin; aldesleukin; alimta; altretamin; ambomycin; ametantronacetat; aminoglutetimid; amsakrin; anastrozol; antramycin; asparaginase; asperlin; azacitidin; azetepa; azotomycin; batimastat; benzodepa; bicalutamid; bisantrenhydroklorid; bisnafiddimesylat; bevacizumab, bizelesin; bleomycinsulfat; brekinarnatrium; bropirimin; busulfan; kaktinomycin; kalusteron; karacemid; karbetimer; karboplatin; karmustin; karubicinhydroklorid; karzelesin; cedefingol; klorambucil; cirolemycin; cisplatin; kladribin; krisnatolmesylat; syklofosfamid; cytarabin; dakarbazin; daktinomycin; daunorubicinhydroklorid; decitabin; deksormaplatin; dezaguanin; dezaguaninmesylat; diazikvon; docetaxel; doksorubicin; doksorubicinhydroklorid; droloksifen; droloksifensitrat; dromostanolonpropionat; duazomycin; edatreksat; eflornitinhydroklorid; elsamitrucin; enloplatin; enpromat; epipropidin; epirubicinhydroklorid; erbulozol; esorubicinhydroklorid; estramustin; estramustinfosfatnatrium; etanidazol; etoposid; etoposidfosfat; etoprin; fadrozolhydroklorid; fazarabin; fenretinid; floksuridin; fludarabinfosfat; fluoruracil; flurocitabin; foskidon; fostriecinnatrium; gemcitabin; gemcitabinhydroklorid; hydroksyurea; idarubicinhydroklorid; ifosfamid; ilmofosin; interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-n1; interferon alfa-n3; interferon beta-1a; interferon gamma-1b; iproplatin; irinotekanhydroklorid; lanreotidacetat; letrozol; leuprolidacetat; liarozolhydroklorid; lometreksolnatrium; lomustin; losoksantronhydroklorid; masoprokol; maytansin; mekloreタミンhydroklorid; megestrolacetat; melengestrolacetat; melfalan; menogaril; merkaptopurin; metotreksat; metotreksatnatrium; metoprin; meturedapa; mitindomid; mitokarcin; mitokromin; mitogillin; mitomalcin; mitomycin; mitosper; mitotan; mitoksantronhydroklorid; mykofenolsyre; nokodazol; nogalamycin; ormaplatin; oksisuran; pazotinib;

paklitaksel; pegaspargase; peliomycin; pentamustin; peplomycinsulfat; perfosfamid; pipobroman; piposulfan; piroksantronhydroklorid; plikamycin; plomestan; porfimernatrium; porfiromycin; prednimustin; prokarbazinhydroklorid; puromycin; puromycinhydroklorid; pyrazofurin; riboprin; rogletimid; safingol; safingolhydroklorid; semustin; simtrazen; sorafinib; sparfosatnatrium; sparsomycin; spirogermaniumhydroklorid; spiromustin; spiroplatin; streptonigrin; streptozocin; sulofenur; sunitinib; talisomycin; taksol; tekogalannatrium; tegafur; teloksantronhydroklorid; temoporfin; teniposid; teroksiron; testolakton; tiamiprin; tioguanin; tiotepa; tiazofuirin; tirapazamin; topotekanhydroklorid; toremifensitrat; trestolonacetat; triceribinfosfat; trimetreksat; trimetreksatglukuronat; triptorelin; tubulozolhydroklorid; uracilsennep; uredepa; vapreotid; verteporfin; vinblastinsulfat; vinkristinsulfat; vindesin; vindesinsulfat; vinepidinsulfat; vinglycinatsulfat; vinleurosinsulfat; vinorelbintartrat; vinrosidinsulfat; vinzolidinsulfat; vorozol; zeniplatin; zinostatin; og zorubicinhydroklorid.

11. Vektor til bruk, eller farmasøytisk sammensetning til bruk ifølge krav 8 eller 9, hvori det kjemoterapeutiske middelet er albuminbundet paklitaksel.

12. Vektor til bruk, eller farmasøytisk sammensetning til bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 11, hvori det kjemoterapeutiske middelet er bevacizumab.

13. Vektor til bruk, eller farmasøytisk sammensetning til bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 12, hvori tumoren er

(i) derivert fra eller assosiert med skjoldbruskkjertelkreft, nevroendokrin kreft, glioblastom, en kvinnelig gynekologisk kreft, enhver kombinasjon av disse eller en metastase av dette; eller

(ii) derivert fra eller assosiert med lungekreft.

14. Vektor til bruk, eller farmasøytisk sammensetning til bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 13, hvori vektoren eller den farmasøytiske sammensetningen skal administreres til individet parenteralt.

15. Vektor ifølge krav 2, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3 eller 4, til bruk for å forlenge livet til et individ som har behov for det, hvori individet har en tumor eller en metastase assosiert med eller derivert fra en kvinnelig gynekologisk kreft.