



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3021859 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 35/761 (2015.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C12N 7/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.05.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.11.29
(86)	European Application Nr.	14799117.8
(86)	European Filing Date	2014.10.24
(87)	The European Application's Publication Date	2016.05.25
(30)	Priority	2013.10.25, GB, 201318880 2013.10.25, GB, 201318885 2013.12.23, GB, 201322851 2014.01.23, GB, 201401159 2014.04.10, GB, 201406470
(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	PsiOxus Therapeutics Limited, 154B Milton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4SD, GB-Storbritannia
(72)	Inventor	CHAMPION, Brian Robert, c/o PsiOxus Therapeutics Limited154B Brook DriveMilton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4SD, GB-Storbritannia BROWN, Alice Claire Noel, c/o PsiOxus Therapeutics Limited154B Brook DriveMilton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4SD, GB-Storbritannia FISHER, Kerry David, c/o PsiOxus Therapeutics Limited154B Brook DriveMilton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4SD, GB-Storbritannia NICOLSON, Tamara, Flat 111-12 West Smithfield, London EC1A 9JR, GB-Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	ONCOLYTIC ADENOVIRUSES ARMED WITH HETEROLOGOUS GENES
(56)	References Cited:	WO-A2-2005/086922, WO-A2-2005/107474, WO-A2-2005/118825, WO-A2-2006/060314, Lotta Kangasniemi: "IMPROVING ONCOLYTIC ADENOVIRAL THERAPIES FOR GASTROINTESTINAL CANCERS AND TUMOR INITIATING CELLS",, 1 January 2010 (2010-

01-01), pages 1-70, XP055168686, Retrieved from the Internet:

URL: <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/20501/improvin.pdf?sequence=1> [retrieved on 2015-02-10], ALEXA FRENTZEN ET AL: "Anti-VEGF single-chain antibody GLAF-1 encoded by oncolytic vaccinia virus significantly enhances antitumor therapy", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 106, no. 31, 4 August 2009 (2009-08-04), pages 12915-12920, XP002678052, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.0900660106, J D DIAS ET AL: "Targeted cancer immunotherapy with oncolytic adenovirus coding for a fully human monoclonal antibody specific for CTLA-4", GENE THERAPY, 2011, XP055015331, ISSN: 0969-7128, DOI: 10.1038/gt.2011.176, HERMISTON T: "GENE DELIVERY FROM REPLICATION-SELECTIVE VIRUSES: ARMING GUIDED MISSILES IN THE WAR AGAINST CANCER", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 105, no. 9, 1 May 2000 (2000-05-01), pages 1169-1172, XP000999854, ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI9973, KUHN IRENE ET AL: "Directed evolution generates a novel oncolytic virus for the treatment of colon cancer", PLOS ONE, vol. 3, no. 6, 18 June 2008 (2008-06-18), pages e2409/1-e2409/11, XP009107025, ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0002409

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. Replikerings-kompetent onkolytisk gruppe-B-adenovirus, som omfatter en sekvens med formel (I):



5 hvori:

B_1 omfatter: E1A, E1B eller E1A-E1B;

B_A omfatter -E2B-L1-L2-L3-E2A-L4;

B_2 er en binding eller omfatter: E3;

10 B_X er en binding eller en DNA-sekvens som omfatter: et restriksjons-sete, ett eller flere transgen(er) eller begge;

B_B omfatter L5;

B_Y omfatter en transgen-kassett som omfatter et transgen og en spleise-akseptorsekvens; og B_3 er en binding eller omfatter: E4,

15 hvori transgen-kassetten er under kontroll av en endogen promotor valgt fra gruppen bestående av E4 og viktig sen promotor, og hvori transgen-kassetten omfatter et terapeutisk gen som koder for materiale valgt fra gruppen bestående av en RNAi-sekvens, et protein, et antistoff eller et bindende fragment av samme, et kjemokin, et cytokin, en immunmodulator og et enzym.

20 2. Replikerings-kompetent adenovirus ifølge krav 1, hvori promotoren er den viktige sene promotoren.

3. Replikerings-kompetent adenovirus ifølge krav 1 eller 2, hvori B_Y også omfatter sekvensen vist i SEQ ID NO: 11 eller en DNA-sekvens som hybridiserer dertil under stringente betingelser.

4. Replikerings-kompetent adenovirus ifølge et av kravene 1 til 3, hvori spleise-akseptoren er valgt fra CAGG, SEQ ID NO: 17 og SEQ ID NO: 18.

25 5. Replikerings-kompetent adenovirus ifølge et av kravene 1 til 4, hvori transgen-kassetten videre omfatter en intern ribosom-inngangssekvens eller et peptid 2A med høy selv-spaltende effektivitet.

6. Replikerings-kompetent adenovirus ifølge et av kravene 1 til 5, hvori transgenet i tillegg omfatter en Kozak-sekvens.

30 7. Adenovirus ifølge et av kravene 1 til 6, hvori transgen-kassetten i tillegg omfatter en polyadenyleringssekvens.

8. Adenovirus ifølge et av kravene 1 til 7, hvori transgen-kassetten i tillegg omfatter et restriksjonssete ved 3'-enden av DNA-sekvensen og/eller ved 5'-enden av DNA-sekvensen.
9. Adenovirus ifølge et av kravene 1 til 8, hvori minst én transgen-kassett koder for monocistronisk mRNA, eller en polycistronisk mRNA.
- 5 10. Adenovirus ifølge krav 1 til 9, hvori antistoffet eller det bindende fragmentet av samme er spesifikt for OX40, OX40-ligand, CD27, CD28, CD30, CD40, CD40-ligand, CD70, CD137, GITR, 4-1BB, ICOS, ICOS-ligand, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, B7-H3, B7-H4, HVEM, ILT-2, ILT-3, ILT-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, LIGHT, CD160, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2.
- 10 11. Adenovirus ifølge et av kravene 1 til 10, hvori det kodede proteinet er et cytokin uavhengig valgt fra gruppen som omfatter IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-9, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-33, IL-35, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-15, IL-21, IL-25, IL-1RA, IFN α , IFN β , IFN γ , TNF α , TGF β , lymfotoksin α (LTA) og GM-CSF.
- 15 12. Adenovirus ifølge et av kravene 1 til 11, hvori det kodede proteinet er et kjemokin uavhengig valgt fra gruppen som omfatter IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, CXCR2, CCR2, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CXCR3, CXCR4, CXCR5 og CRTH2.
13. Adenovirus ifølge et av kravene 1 til 12, hvori transgenet er et reporter-gen, for eksempel natriumiodid-symporter, intracellulære metalloproteiner, HSV1-tk, GFPs, luciferase eller østrogen-reseptor.
- 20 14. Adenovirus ifølge et av kravene 1 til 13, hvori adenoviruset er Ad11.
15. Adenovirus ifølge et av kravene 1 til 13, hvori adenoviruset er viruset kjent som EnAd vist i sekvens ID No: 12.
- 25 16. Adenovirus ifølge et av kravene 1 til 15, hvori viruset omfatter sekvensene SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ER NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, eller SEQ ID NO: 73.
17. Blanding som omfatter et adenovirus ifølge et av kravene 1 til 16.
- 30 18. Adenovirus ifølge et av kravene 1 til 16 eller en blanding ifølge krav 17, for anvendelse i behandling.