



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3062815 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.05.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.16
(86)	European Application Nr.	14802175.1
(86)	European Filing Date	2014.10.17
(87)	The European Application's Publication Date	2016.09.07
(30)	Priority	2013.11.01, US, 201361898966 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	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA
(72)	Inventor	BINDER, Joseph John, 12282 Cornwallis Square, San Diego, CA 92128, USA CHO, Helen Kim, 4127 Twilight Ridge, San Diego, CA 92130, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	VECTORS FOR EXPRESSION OF PROSTATE-ASSOCIATED ANTIGENS
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2009/046739, YING WAECKERLE-MEN ET AL: "Dendritic cell-based multi-epitope immunotherapy of hormone-refractory prostate carcinoma", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 55, no. 12, 13 April 2006 (2006-04-13), pages 1524-1533, XP019422513, ISSN: 1432-0851, DOI: 10.1007/S00262-006-0157-3, COHEN C J ET AL: "Chimpanzee adenovirus CV-68 adapted as a gene delivery vector interacts with the coxsackievirus and adenovirus receptor", JOURNAL OF GENERAL VIROLOGY, SOCIETY FOR GENERAL MICROBIOLOGY, SPENCERS WOOD, GB, vol. 83, no. 1, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 151-155, XP002331619, ISSN: 0022-1317, KARAN DEV ET AL: "Cancer immunotherapy: a paradigm shift for prostate cancer treatment.", NATURE REVIEWS. UROLOGY JUL 2012, vol. 9, no. 7, July 2012 (2012-07), pages 376-385, XP002735888, ISSN: 1759-4820, BERNADETTE FERRARO ET AL: "Co-delivery of PSA and PSMA DNA vaccines with electroporation induces potent immune responses", HUMAN VACCINES, LANDES BIOSCIENCE, GEORGETOWN, TX, US, vol. /, no. Supplement, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 120-127, XP007922265, ISSN: 1554-8600, DOI: 10.4161/HV.7.0.14574, PERUZZI D ET AL: "A novel Chimpanzee serotype-based adenoviral vector as delivery tool for cancer vaccines", VACCINE, ELSEVIER LTD, GB, vol. 27, no. 9, 25 February 2009 (2009-02-25), pages 1293-1300, XP026194421, ISSN: 0264-410X, DOI: 10.1016/J.VACCINE.2008.12.051 [retrieved on 2009-01-20]
------	----------------------	--

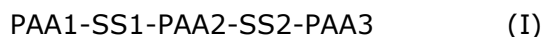
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. C68-vektor omfattende:

(a) en C68-nukleotidsekvens; og

(b) en multi-antigen-konstruksjon som omfatter minst én nukleotidsekvens som koder for et immunogenisk cytosolisk PSA-polypeptid, minst én nukleotidsekvens som koder for et immunogenisk PSCA-polypeptid, og minst én nukleotidsekvens som koder for et immunogenisk PSMA-polypeptid, og hvori multi-antigen-konstruksjonen ytterligere omfatter en separatorsekvens mellom to nukleotidsekvenser som koder for to forskjellige immunogeniske polypeptider og har strukturen med formel (I):



hvori, i formel (I):

(i) PAA1, PAA2 og PAA3 hver er en nukleotidsekvens som koder for et immunogenisk PSA-polypeptid, en nukleotidsekvens som koder for immunogenisk PSCA-polypeptid, eller en nukleotidsekvens som koder for immunogenisk PSMA-polypeptid, forutsatt at PAA1, PAA2 og PAA3 koder for forskjellige PAA-polypeptider og

(ii) SS1 og SS2 er separatorsekvenser og kan være de samme eller forskjellige.

2. C68-vektoren ifølge krav 1, hvori C68-nukleotidsekvensen er sekvensen med SEQ ID NO: 57 manglende minst ett gen valgt fra gruppen som består av E1A-, E1B-, E2A-, E2B-, E3-, E4-, L1-, L2-, L3-, L4- og L5-gener, hvori det immunogeniske PSA-polypeptidet omfatter aminosyrer 27-263 med SEQ ID NO:15 eller aminosyrer 4 - 240 med SEQ ID NO:17, hvori det immunogeniske PSCA-polypeptidet omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO:21 eller aminosyrer 4-125 med SEQ ID NO:21, og hvori det immunogeniske PSMA-polypeptidet er valgt fra gruppen som består av:

1) et polypeptid omfattende aminosyrer 15-750 med SEQ ID NO: 1;

2) et polypeptid omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO:3;

3) et polypeptid omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO:5;

4) et polypeptid omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO:7;

5) et polypeptid omfattende aminosyrene 4 - 739 med SEQ ID NO:9;

6) et polypeptid omfattende aminosyrene 4 - 739 med SEQ ID NO:3;

7) et polypeptid omfattende aminosyrene 4 - 739 med SEQ ID NO:5;

- 8) et polypeptid omfattende aminosyrene 4 - 739 med SEQ ID NO:7; og
 9) et polypeptid omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 9.

3. C68-vektoren ifølge krav 2, hvori C68-nukleotidsekvensen er sekvensen med
 5 SEQ ID NO: 57 manglende genene til E1A, E1B og E3.

4. C68-vektoren ifølge krav 3, hvori separatorsekvensene er valgt fra 2A-peptidsekvenser og IRES-er.

10 **5.** C68-vektoren ifølge krav 4, hvori 2A-peptidsekvensen er valgt fra gruppen som består av 2A-peptidsekvensen til FMDV, ERAV, PTV1, EMC-B, EMCV, TME-GD7, ERBV, TaV, DrosC, CrPV, ABPV, IFV, rotavirus i svin, menneskelig rotavirus, T-brucei-TSR1 og T-cruzi-AP-endonuklease; og hvori IRES-en er en EMCV-IRES.

15 **6.** Vektoren ifølge krav 5, hvori PAA1 i formel (I) er en nukleotidsekvens som koder for det immunogeniske cytosoliske PSA-polypeptidet, eller en nukleotidsekvens som koder for det immunogeniske PSCA-polypeptidet.

7. Vektoren ifølge krav 6, hvori:

20 (i) PAA1 er en nukleotidsekvens som koder for det immunogeniske cytosoliske PSA-polypeptidet;

(ii) PAA2 er en nukleotidsekvens som koder for et immunogenisk PSCA- eller PSMA-polypeptid;

(iii) SS1 er en 2A-peptidsekvens; og

25 (iv) SS2 er en 2A-peptidsekvens eller en EMCV-IRES.

8. C68-vektoren ifølge krav 7, hvori 2A-peptidsekvensen er FMDV-2A-peptidsekvensen eller TAV-2A-peptidsekvensen.

30 **9.** C68-vektoren ifølge krav 8, hvori:

(1) nukleotidsekvensen som koder for det immunogeniske cytosoliske PSA-polypeptidet er valgt fra gruppen som består av: (i) nukleotidsekvensen med SEQ ID NO: 18; (ii) nukleotidsekvensen omfattende nukleotider 10-720 med SEQ ID NO:18; (iii) nukleotidsekvensen omfattende nukleotider 1115-1825 med
 35 SEQ ID NO:58; og (iv) nukleotidsekvensen omfattende nukleotider 1106-1825 med SEQ ID NO:58;

(2) nukleotidsekvensen som koder for det immunogeniske PSCA-polypeptidet er valgt fra gruppen som består av: (i) nukleotidsekvensen med SEQ ID NO:22; (ii) en nukleotidsekvens omfattende nukleotider 10- 372 med SEQ ID NO:22; (iii) en nukleotidsekvens omfattende nukleotider 1892-2257 med SEQ ID NO:58; og (iv) en nukleotidsekvens omfattende nukleotider 1886-2257 med SEQ ID NO:58; og

(3) nukleotidsekvensen som koder for det immunogeniske PSMA-polypeptidet, er valgt fra gruppen som består av: (i) nukleotidsekvensen omfattende nukleotider 43-2250 med SEQ ID NO:2; (ii) nukleotidsekvensen med SEQ ID NO:4; (iii) nukleotidsekvensen med SEQ ID NO:6; (iv) nukleotidsekvensen med SEQ ID NO:8; (v) nukleotidsekvensen med SEQ ID NO:10; (vi) en nukleotidsekvens omfattende nukleotider 10 - 2217 med SEQ ID NO:4; (vii) en nukleotidsekvens omfattende nukleotider 10 - 2217 med SEQ ID NO:6; (viii) en nukleotidsekvens omfattende nukleotider 10 - 2217 med SEQ ID NO:8; (ix) en nukleotidsekvens omfattende nukleotider 10 - 2217 med SEQ ID NO:10; (x) en nukleotidsekvens omfattende nukleotider 2333-4543 med SEQ ID NO:58; og (xi) en nukleotidsekvens omfattende nukleotider 2324-4543 med SEQ ID NO:58.

10. C68-vektoren ifølge krav 3, hvori i formel (I):

(1) PAA1 er en nukleotidsekvens som koder for et immunogenisk cytosolisk PSA-polypeptid og omfatter nukleotider 1115-1825 med SEQ ID NO: 58;

(2) PAA2 er en nukleotidsekvens som koder for et immunogenisk PSCA-polypeptid og omfatter nukleotider 1892-2257 med SEQ ID NO: 58 eller omfatter 1886-2257 med SEQ ID NO: 58;

(3) PAA3 er en nukleotidsekvens som koder for et immunogenisk PSMA-polypeptid og omfatter nukleotider 2333-4543 med SEQ ID NO: 58 eller omfatter 2324-4543 med SEQ ID NO: 58;

(4) SS1 er en nukleotidsekvens som koder for T2A; og

(5) SS2 er en nukleotidsekvens som koder for F2A.

11. C68-vektoren ifølge krav 1, hvori multi-antigen-konstruksjonen omfatter en nukleotidsekvens som koder for aminosyresekvensen med SEQ ID NO:60 eller SEQ ID NO:64.

12. C68-vektoren ifølge krav 1, hvori multi-antigen-konstruksjonen omfatter en nukleotidsekvens med SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:66 eller en degenerert variant av nukleotidsekvensen med SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:66.

13. C68-vektoren ifølge krav 11 eller krav 12, ytterligere omfattende en CMV-promoter.

5 **14.** C68-vektoren ifølge krav 1, som omfatter nukleotidsekvensen med SEQ ID NO:58, nukleotider 9-34811 med SEQ ID NO:58 eller nukleotidsekvensen med SEQ ID NO:63.

10 **15.** Sammensetning omfattende en C68-vektor ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14.

16. Celle omfattende en C68-vektor ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14.

15 **17.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en vektor ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14 og en farmasøytisk akseptabel eksipient.

18. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 17 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av prostatakreft hos et menneske.

20 **19.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 18, hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter administrering av en effektiv mengde av en immunomodulator til mennesket.

25 **20.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 18, hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter administrering av (a) en effektiv mengde av minst én inhibitor for immunosuppressive celler og (b) en effektiv mengde av minst én enhancer for immuneffektorceller til mennesket.

30 **21.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 20, hvori inhibatoren for immunosuppressive celler er valgt fra gruppen som består av en proteinkinaseinhibitor, en COX-2-inhibitor og en PDE5-inhibitor, og hvori enhanceren for immuneffektorceller er valgt fra gruppen som består av en CTLA-4-inhibitor, en CD40-agonist, en TLR-agonist, en 4-1BB-agonist, en OX40-agonist, en GITR-agonist, en PD-1-antagonist og en PD-L1-antagonist.

35 **22.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 21, hvori:

(1) proteinkinaseinhibitoren er valgt fra gruppen som består av imatinib, sorafenib, lapatinib, zactima MP-412, dasatinib, lestaurtinib, sunitinib-malat, axitinib, erlotinib, gefitinib, bosutinib, temsirolimus og nilotinib;

5

(2) CTLA-4-inhibitoren er valgt fra gruppen som består av ipilimumab og tremelimumab;

(3) CD40-agonisten er et anti-CD40-antistoff valgt fra gruppen som består av G28-5, mAb89, EA-5, S2C6, CP870893 og dacetuzumab; og

(4) TLR-agonisten er et CpG-oligonukleotid valgt fra gruppen som består av CpG 24555, CpG 10103, CpG7909 og CpG1018.

10

23. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 22, hvori inhibitoren for immunosuppressive celler er en proteinkinaseinhibitor valgt fra gruppen som består av sorafenib, dasatinib, imatinib, axitinib og sunitinib-malat, og hvori enhanceren for immuneffektorceller er tremelimumab.

15

24. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 22, hvori inhibitoren for immunosuppressive celler er en proteinkinaseinhibitor valgt fra gruppen som består av sorafenib, dasatinib, imatinib, axitinib og sunitinib-malat, og hvori enhanceren for immuneffektorceller er et CpG-oligonukleotid valgt fra gruppen som består av CpG24555, CpG10103, CpG7909 og CpG1018.

20