



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3140320 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/82 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.05.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.12.26
(86)	European Application Nr.	15720986.7
(86)	European Filing Date	2015.05.05
(87)	The European Application's Publication Date	2017.03.15
(30)	Priority	2014.05.06, EP, 14167265
(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	TARGOVAX ASA, Lilleakerveien 2 C, 0283 Oslo, Norge
(72)	Inventor	ERIKSEN, Jon Amund, Targovax AS Lilleakerveien 2 C, N-0283 Oslo, Norge GAUDERNACK, Gustav, Oslo University Hospital Radiumhospitalet Institute for Cancer Research Dept. of Immunology Montebello, N-0310 Oslo, Norge
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	PEPTIDE VACCINE COMPRISING MUTANT RAS PEPTIDE AND CHEMOTHERAPEUTIC AGENT
(56)	References Cited:	WO-A1-00/66153 WO-A1-2014/110408 WO-A1-92/14756 KHLEIF S N ET AL: "A phase I vaccine trial with peptides reflecting ras oncogene mutations of solid tumors", MPSRCH GENBANK, March 1999 (1999-03), XP002949886, GJERTSEN M K ET AL: "Vaccination with mutant ras peptides and induction of T-cell responsiveness in pancreatic carcinoma patients carrying the corresponding RAS mutation", MPSRCH GENBANK, 25 November 1995 (1995-11-25), XP002949888, STRIMPAKOS A S ET AL: "Update on phase I studies in advanced pancreatic adenocarcinoma. hunting in darkness? Highlights from the "2013 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA; May

30 - June 4, 2013", JOURNAL OF THE PANCREAS 2013 E.S. BURIONI RICERCHE BIBLIOGRAFICHE ITA, vol. 14, no. 4, 10 July 2013 (2013-07-10), pages 354-358, XP002730534, ISSN: 1590-8577

HELMUT OETTLE ET AL: "Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer", JAMA, vol. 297, no. 3, 17 January 2007 (2007-01-17), page 267, XP055142608, ISSN: 0098-7484, DOI: 10.1001/jama.297.3.267 cited in the application

SOUKAINA RÉJIBA ET AL: "K-ras oncogene silencing strategy reduces tumor growth and enhances gemcitabine chemotherapy efficacy for pancreatic cancer treatment", CANCER SCIENCE, vol. 98, no. 7, 1 July 2007 (2007-07-01), pages 1128-1136, XP055063526, ISSN: 1347-9032, DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00506.x

ABRAMS S I ET AL: "Mutant ras epitopes as targets for cancer vaccines", MPSRCH GENBANK, February 1996 (1996-02), XP002949885,

XUE W ET AL: "Small RNA combination therapy for lung cancer", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 20140826 NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES USA, vol. 111, no. 34, 26 August 2014 (2014-08-26), pages E3553-E3561, XP002730537, ISSN: 0027-8424

MARIANNE K. GJERTSEN ET AL: "Intradermal ras peptide vaccination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant: Clinical and immunological responses in patients with pancreatic adenocarcinoma", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 92, no. 3, 1 May 2001 (2001-05-01), pages 441-450, XP055116439, ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.1205 cited in the application

SYNNE WEDÉN ET AL: "Long-term follow-up of patients with resected pancreatic cancer following vaccination against mutant K-ras", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 128, no. 5, 12 May 2010 (2010-05-12), pages 1120-1128, XP055116455, ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.25449 cited in the application

WIJERMANS P W ET AL: "Severe immunodeficiency in patients treated with fludarabine monophosphate.", EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY MAY 1993, vol. 50, no. 5, May 1993 (1993-05), pages 292-296, ISSN: 0902-4441

GOLAN, T. ET AL.: "Journal A phase I trial of a local delivery siRNA against k-ras in combination with chemotherapy for locally advanced pancreatic adenocarcinoma", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 31, no. 15, 20 May 2013 (2013-05-20), XP002730535,

CONROY ET AL.: "FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer", N ENGL J MED, vol. 364, no. 19, 2011, pages 1817-1825, XP002730536, cited in the application

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.** Minst ett peptid, egnet for å fremkalle en immunrespons, hvori det eller hvert peptid
tilsvarer et fragment av et RAS-protein av villtype, men har en aminosyresubstitusjon
derav, for anvendelse ved behandling av kreft ved samtidig eller sekvensiell
administrering med pyrimidinanalog eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori
10 det eller hvert peptid omfatter et område på minst 8 aminosyrer som inkluderer posisjon
12 eller 13 i RAS-proteinet, og hvori aminosyresubstitusjonen til det eller hvert peptid er
i henholdsvis posisjon 12 eller 13, og er valgt fra en G13A-, G13C-, G13D-, G13R-,
G13S-, G13V-, G12A-, G12C-, G12D-, G12R-, G12S- eller G12V-substitusjon.

15 **2.** Det minst ene peptidet for anvendelse ifølge krav 1, hvori det minst ene peptidet
omfatter to eller flere peptider, der hvert peptid har en annen aminosyresubstitusjon.

3. Det minst ene peptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav,
hvori det minst ene peptidet omfatter:
et peptid som har en G13D-substitusjon
20 et peptid som har en G12A-substitusjon
et peptid som har en G12C-substitusjon
et peptid som har en G12D-substitusjon
et peptid som har en G12R-substitusjon
et peptid som har en G12S-substitusjon, og
25 et peptid som har en G12V-substitusjon.

4. Det minst ene peptidet for anvendelse ifølge krav 3, hvori det minst ene peptidet
omfatter et peptid som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 13, et peptid
som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 14, et peptid som består av
30 sekvensen representert av SEQ ID NO: 15, et peptid som består av sekvensen
representert av SEQ ID NO: 16, et peptid som består av sekvensen representert av SEQ
ID NO: 17, et peptid som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 18, og et
peptid som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 19.

35 **5.** Det minst ene peptidet for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori det minst ene
peptidet omfatter:
et peptid som har en G13D-substitusjon
et peptid som har en G13C-substitusjon

et peptid som har en G12A-substitusjon

et peptid som har en G12C-substitusjon

et peptid som har en G12D-substitusjon

et peptid som har en G12R-substitusjon

5 et peptid som har en G12S-substitusjon, og

et peptid som har en G12V-substitusjon.

6. Det minst ene peptidet for anvendelse ifølge krav 5, hvori det minst ene peptidet omfatter et peptid som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 13, et peptid
10 som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 14, et peptid som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 15, et peptid som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 16, et peptid som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 17, et peptid som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 18, et peptid som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 19, og et peptid som består av
15 sekvensen representert av SEQ ID NO: 20.

7. Det minst ene peptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori pyrimidinanalogen er gemcitabin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Det minst ene peptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det minst ene peptidet omfatter et peptid som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 13, et peptid som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 14, et peptid som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 15, et peptid som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 16, et peptid som består av sekvensen
25 representert av SEQ ID NO: 17, et peptid som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 18, et peptid som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 19, og et peptid som består av sekvensen representert av SEQ ID NO: 20, og hvori pyrimidinanalogen er gemcitabin.

9. Det minst ene peptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori kreften omfatter celler som uttrykker et mutert RAS-protein.

10. Det minst ene peptidet for anvendelse ifølge krav 9, hvori kreften er kreft i bukspyttkjertelen.

35

11. Det minst ene peptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori pyrimidinanalogen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav først

administreres minst tre uker etter den første dosen av det minst ene peptidet.

5 **12.** Det minst ene peptidet for anvendelse ifølge krav 9, hvori kreften er resektet kreft i bukspyttkjertelen og pyrimidinanalogen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav administreres først 12 uker eller færre etter kirurgisk reseksjon av kreften i bukspyttkjertelen.

10 **13.** Det minst ene peptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori pyrimidinanalogen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav administreres innen 24 timer av det minst ene peptidet.

14. Det minst ene peptidet for anvendelse ifølge krav 13, hvori pyrimidinanalogen administreres etter at det minst ene peptidet er blitt administrert.

15 **15.** Det minst ene peptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det minst ene peptidet administreres i en dose på 0,01-10 mg.

20 **16.** Det minst ene peptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori pyrimidinanalogen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav administreres i en dose på 100-10 000 mg/m².

25 **17.** Det minst ene peptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det minst ene peptidet og pyrimidinanalogen administreres samtidig eller sekvensielt i minst to tilfeller, hvori hver forekomst av administrering separeres med minst en uke.

30 **18.** Minst en T-celle spesifikk for det minst ene peptidet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, eller et T-cellepreparat som omfatter T-celler spesifikke for det minst ene peptidet som definert i et hvilket som helst av de foregående kravene når presentert på et MHC-molekyl, for anvendelse i behandling av kreft ved samtidig eller sekvensiell administrering med en pyrimidinanalog eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

35 **19.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter minst ett peptid som definert i et hvilket som helst av kravene 1-17, eller minst en T-celle eller et T-cellepreparat som definert i krav 18, for anvendelse i behandling av kreft ved kombinert eller sekvensiell administrering med en pyrimidinanalog eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 20.** Pyrimidinanalog eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av kreft ved samtidig eller sekvensiell administrering med minst ett peptid egnet for å fremkalle en immunrespons, hvori det eller hvert peptid tilsvarer et fragment av et RAS-protein av villtype, men har en aminosyresubstitusjon derav, hvori det eller
- 5 hvert peptid omfatter et område på minst 8 aminosyrer som inkluderer posisjon 12 eller 13 i RAS-proteinet, og hvori aminosyresubstitusjonen til det eller hvert peptid er i henholdsvis posisjon 12 eller 13, og er valgt fra en G13A-, G13C-, G13D-, G13R-, G13S-, G13V-, G12A-, G12C-, G12D-, G12R-, G12S- eller G12V-substitusjon.