



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3169341 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 35/768 (2015.01)
C07K 16/18 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2019.10.07

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2019.06.05

(86) European Application Nr. 15738359.7

(86) European Filing Date 2015.07.16

(87) The European Application's Publication Date 2017.05.24

(30) Priority 2014.07.16, EP, 14306153

(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 Transgene SA, Parc d'Innovation Boulevard Gonthier d'Andernach, 67400 Illkirch Graffenstaden, Frankrike

(72) Inventor SILVESTRE, Nathalie, 6 rue des Iris, F-67120 Ergersheim, Frankrike
GEIST, Michel, 18 rue Edouard Manet, F-67170 Brumath, Frankrike
RITTNER, Karola, 51 rue des Pluviers, F-67100 Strasbourg, Frankrike
MARCHAND, Jean-Baptiste, 1A rue des Hauts Pâturages, F-67210 Obernai, Frankrike
THIOUDELLET, Christine, 4 boulevard de la Victoire, F-67000 Strasbourg, Frankrike

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **ONCOLYTIC VIRUS FOR EXPRESSION OF IMMUNE CHECKPOINT MODULATORS**

(56) References Cited: WO-A1-2014/047350
WO-A1-2009/065546
Kyle G. Potts ET AL: "Oncolytic Viruses in the Treatment of Bladder Cancer", Advances in Urology, vol. 2012, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 1-11, XP055443442, ISSN: 1687-6369, DOI: 10.1155/2012/404581
CHRISTINE E ENGELAND ET AL: "CTLA-4 and PD-L1 Checkpoint Blockade Enhances Oncolytic Measles Virus Therapy", MOLECULAR THERAPY, vol. 22, no. 11, 26 August 2014 (2014-08-26), pages 1949-1959, XP055158410, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2014.160
MAXINE BAUZON ET AL: "Armed Therapeutic Viruses - A Disruptive Therapy on the Horizon of Cancer Immunotherapy", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, vol. 5, 1 February 2014 (2014-02-01), XP055214432, DOI: 10.3389/fimmu.2014.00074

DON B GAMMON ET AL: "Vaccinia Virus-Encoded Ribonucleotide Reductase Subunits Are Differentially Required for Replication and Pathogenesis", P L O S PATHOGENS (PRINT), PUBLIC LIBRARY OF SCIENCE, US, vol. 6, no. 7, 8 July 2010 (2010-07-08), pages e1000984-1, XP008150295, ISSN: 1553-7366, DOI: 10.1371/JOURNAL.PPAT.1000984

J. D. DIAS ET AL: "Targeted Chemotherapy for Head and Neck Cancer with a Chimeric Oncolytic Adenovirus Coding for Bifunctional Suicide Protein FCU1", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 16, no. 9, 13 April 2010 (2010-04-13) , pages 2540-2549, XP055214478, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2974

J D DIAS ET AL: "Targeted cancer immunotherapy with oncolytic adenovirus coding for a fully human monoclonal antibody specific for CTLA-4", GENE THERAPY, 10 November 2011 (2011-11-10), XP055015331, ISSN: 0969-7128, DOI: 10.1038/gt.2011.176

T DU ET AL: "Tumor-specific oncolytic adenoviruses expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor or anti-CTLA4 antibody for the treatment of cancers", CANCER GENE THERAPY, vol. 21, no. 8, 18 July 2014 (2014-07-18), pages 340-348, XP055214039, ISSN: 0929-1903, DOI: 10.1038/cgt.2014.34

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.** Onkolytisk virus omfattende innsatt i sitt genom et nukleinsyremolekyl som koder for ett eller flere immun-checkpoint-modulator(er), hvori det onkolytiske viruset er et onkolytisk vaksinevirus som er defekt i forhold til ribonukleotidreduktase- (RR-) aktivitet som er et resultat av inaktiverende mutasjoner i det virale I4L-genet.
- 10 **2.** Det onkolytiske viruset ifølge krav 1, hvori det onkolytiske vaksineviruset er valgt fra gruppen av Elstree-, Wyeth-, København- og Western Reserve-stammer.
- 15 **3.** Det onkolytiske viruset ifølge krav 1 eller 2, hvori det onkolytiske vaksineviruset er defekt i forhold til tymidinkinase (TK) som er et resultat av inaktiverende mutasjoner i det virale J2R-genet.
- 20 **4.** Det onkolytiske viruset ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori det onkolytiske vaksineviruset ytterligere omfatter minst ett terapeutisk gen innsatt i det virale genomet, foretrukket er det terapeutiske genet valgt fra gruppen bestående av gener som koder for selvmordsgenprodukter, og gener som koder for immunstimulerende proteiner.
- 25 **5.** Det onkolytiske viruset ifølge krav 4, hvori selvmordsgenet er valgt fra gruppen bestående av gener som koder for et protein som har en cytosindeaminase- (CDase-) aktivitet, en tymidinkinase-aktivitet, en uracilfosforibosyl transferase- (UPRTas-) aktivitet, en purinnukleosidfosforylaseaktivitet og en tymidylatkinaseaktivitet.
- 30 **6.** Det onkolytiske viruset ifølge krav 5, hvori selvmordsgenproduktet har CDase- og UPRTaseac-aktivitet og er foretrukket valgt fra gruppen bestående av codA::upp, FCY1::FUR1- og FCY1::FUR1[delta]-105 (FCU1)- og FCU1-8-polypeptider.
- 35 **7.** Det onkolytiske viruset ifølge krav 5 eller 6, hvori det onkolytiske viruset er et vaksinevirus som er defekt i forhold til både TK- og RR-aktivitet og omfatter det terapeutiske FCU1-selvmordsgenet innsatt i sitt genom.

8. Det onkolytiske viruset ifølge krav 4, hvori det immunstimulerende proteinet er et interleukin eller en koloni-stimulerende faktor, med en spesifikk preferanse for GM-CSF.

5 **9.** Det onkolytiske viruset ifølge krav 8, hvori det onkolytiske viruset er et vaksinevirus som er defekt i forhold til TK-aktivitet og omfatter det terapeutiske humane GM-CSF-et innsatt i sitt genom.

10 **10.** Det onkolytiske viruset ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori den ene eller de flere immun-checkpoint-modulatoren(e) er valgt fra gruppen bestående av peptidligander, oppløselige domener av naturlige reseptorer, RNAi, antisensmolekyler, antistoffer og proteinstillaser, og hvori den ene eller de flere immun-checkpoint-modulatoren(e) antagoniserer minst delvis aktiviteten til inhiberende immun-checkpoint(s), særlig de som er
15 mediert av hvilke som helst av følgende, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG3, Tim3, BTLA og CTLA4.

11. Det onkolytiske viruset ifølge krav 10, hvori den ene eller de flere immun-checkpoint-modulatoren(e) omfatter:
20 a) et antistoff som spesifikt binder til humant PD-1-, og særlig et anti-PD-1-antistoff valgt fra gruppen bestående av nivolumab, pembrolizuman og pidilizumab;
b) et antistoff som spesifikt binder til humant PD-1-, og særlig et anti-PD-1-antistoff valgt fra gruppen bestående av MPDL3280A og BMS-936559; eller
25 c) et antistoff som spesifikt binder til humant CTLA-4- og særlig et anti-CTLA4-antistoff valgt fra gruppen bestående av ipilimumab, tremelimumab og enkeltkjedede anti-CTLA4-antistoffer.

30 **12.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en effektiv mengde av de onkolytiske viruset ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 og en farmasøytisk akseptabel vehikkel.

13. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 12, omfattende fra omtrent 10^7 pfu til omtrent 5×10^9 pfu av det onkolytiske viruset.

35

14. Sammensetningen ifølge krav 12 eller 13, som er formulert for parenteral administrering.

- 5 **15.** Det onkolytiske viruset ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 14, for anvendelse for behandling av en proliferativ sykdom, foretrukket en kreft, og mer foretrukket en kreft valgt fra gruppen bestående av melanom, nyrekreft, prostatakreft, brystkreft, kolorektal kreft, lungekreft og leverkreft.
- 10 **16.** Det onkolytiske viruset eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 15, hvori det onkolytiske viruset administreres gjennom intravenøs eller intratumoral vei.
- 15 **17.** Det onkolytiske viruset ifølge eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 16, som omfatter fra 2 til 5 intravenøse eller intratumorale administreringer av 10^8 eller 10^9 pfu av onkolytisk vaksinevirus med omtrent 1 eller 2 ukers intervall.
- 20 **18.** Det onkolytiske viruset eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 til 17, som ytterligere omfatter administrering av et prodrug og/eller et stoff som er effektivt i antikreftterapi.