



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3286311 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/20 (2006.01)
A61K 38/19 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61N 1/32 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.07.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.05.05
(86)	European Application Nr.	16769720.0
(86)	European Filing Date	2016.03.24
(87)	The European Application's Publication Date	2018.02.28
(30)	Priority	2015.03.26, US, 201562138793 P 2016.03.16, US, 201662309131 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	OncoSec Medical Incorporated, 24 North Main St., Pennington, NJ 08534, USA
(72)	Inventor	PIERCE, Robert, H., 877 Island AvenueUnit 1002, San Diego, CA 92101, USA DAUD, Adil, 1320 Brandt Road, Hillsborough, CA 94010, USA
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54) Title **METHOD FOR THE TREATMENT OF MALIGNANCIES**

(56) References
Cited:

US-B1- 8 026 223
US-A1- 2015 017 121
US-B1- 8 802 643
WO-A1-2006/121168
BONEHILL, A ET AL.: 'Single-Step Antigen Loading and Activation of Dendritic Cells by mRNA Electroporation for the Purpose of Therapeutic Vaccination in Melanoma Patients.' CLIN CANCER RES. vol. 15, no. 10, 05 May 2009, pages 3366 - 3375, XP055318653
BHATIA S ET AL: "Intratumoral delivery of Interleukin-12 DNA via in vivo electroporation leads to regression of injected and non-injected tumors in Merkel cell carcinoma: Final Results of a phase 2 study", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 51, no. Suppl. 3, 31 August 2015 (2015-08-31), page S104, XP009508311, ISSN: 0959-8049, DOI: 10.1016/S0959-8049(16)30306-9
DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1 June

2016 (2016-06-01), AGARWALA S: "Intralesional treatment for advanced melanoma: What's on the horizon?", XP002785129, Database accession no. EMB-20160457468

LEE S C ET AL: "Inhibition of established subcutaneous and metastatic murine tumors by intramuscular electroporation of the interleukin-12 gene", JOURNAL OF BIOMEDICAL SCIENCE, KARGER, BASEL, CH, vol. 10, no. 1, 1 February 2003 (200302-01), pages 73-86, XP002982809, ISSN: 1021-7770

ADIL DAUD ET AL: "Intratumoral electroporation of plasmid interleukin-12: efficacy and biomarker analyses from a phase 2 study in melanoma (OMS-I100)", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, BIOMED CENTRAL, vol. 13, no. Suppl 1, 15 January 2015 (2015-01-15), page O11, XP021208151, ISSN: 1479 -5876, DOI: 10.1186/1479 -5876-13-S1-O11

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. Plasmid som koder for et IL-12 immunstimulerende cytokin for anvendelse i en framgangsmåte for behandling av et subjekt med en cancerøs tumor, hvilken framgangsmåte omfatter å:
 - a) injisere den cancerøse tumoren med en effektiv dose av plasmidet;
 - 5 b) administrere elektroporeringsterapi til tumoren; og
 - c) administrere en effektiv dose av en PD-1- eller PD-L1-antagonist til subjektet.
2. Plasmid for anvendelse i framgangsmåten ifølge krav 1, hvori elektroporeringsterapien omfatter administrering av i det minste én spenningspuls med en varighet på omtrent 100 mikrosekunder til omtrent 20 millisekunder.
- 10 3. Plasmid for anvendelse i framgangsmåten ifølge krav 2, hvori spenningspulsen levert til tumoren har en feltstyrke på omtrent 200 V/cm til omtrent 1500 V/cm
4. Plasmid for anvendelse i framgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 3, hvori PD-1 eller PD-L1-antagonisten er et anti-PD-1-eller anti-PD-L1-antistoff.
5. Plasmid for anvendelse i framgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 4, hvori
 - 15 a) PD-1- eller PD-L1-antagonisten kodes på et ekstra plasmid og er leveres til den cancerøse tumoren ved elektroporeringsterapi; eller
 - b) PD-1- eller PD-L1-antagonisten kodes på plasmidet som koder for det immunstimulerende cytokinet og leveres til den cancerøse tumoren av elektroporeringsterapi.
- 20 6. Plasmid for anvendelse i framgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 4, hvori PD-1- eller PD-L1-antagonisten administreres systemisk.
7. Plasmid for anvendelse i framgangsmåten ifølge ett av kravene 1-4 eller 6, hvori PD-1- eller PD-L1-antagonisten er valgt fra gruppen bestående av: nivolumab (ONO-4538/BMS-936558, MDX1106, OPDIVO), pembrolizumab (MK-3475, KEYTRUDA), pidilizumab (CT-011) og MPDL3280A (ROCHE).
- 25 8. Plasmid for anvendelse i framgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 7, hvori PD-1- eller PD-L1-1-antagonisten administreres etter elektroporering med det IL-12 immunstimulerende cytokinet.
9. Plasmid for anvendelse i framgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 8, hvori plasmidet koder for underenheter av IL-12 p35 og IL-12 p40 adskilt av et indre ribosomalt inngangspunkt.
10. Plasmid for anvendelse i framgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 9, hvori den cancerøse
 - 30 tumoren er trippel negativ brystkreft.

11. Plasmid for anvendelse i framgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 9, hvori den cancerøse tumoren er melanom.

12. Plasmid for anvendelse i framgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 11, hvori framgangsmåten i tillegg omfatter:

- 5 a) administrering av en første behandling ved tidspunkt T1, hvori den første behandlingen omfatter injisering av den cancerøse tumoren med en første effektiv dose med plasmidet som koder for det immunstimulerende IL-12-cytokinet;
- b) administrering av en første elektroporeringsterapi til tumoren ved tidspunkt T1, hvori den første elektroporeringsterapien omfatter administrering av i det minste én spenningspuls
10 med en varighet på omtrent 100 mikrosekunder til omtrent 20 millisekunder;
- c) administrering av en andre behandling ved tidspunkt T2, hvori tidspunkt T2 er et tidspunkt senere enn tidspunkt T1, hvori den andre behandlingen omfatter injisering av en andre effektiv dose med plasmidet som koder for det immunstimulerende IL-12-cytokinet til den cancerøse tumoren;
- 15 d) administrering av en andre elektroporeringsterapi til tumoren ved tidspunkt T2, hvori den andre elektroporeringsterapien omfatter administrering av i det minste én spenningspuls med en varighet på omtrent 100 mikrosekunder til omtrent 20 millisekunder;
- e) administrering av en tredje behandling ved tidspunkt T3, hvori tidspunkt T3 er et tidspunkt senere enn tidspunkt T2, hvori den tredje behandlingen omfatter injisering av en
20 tredje effektiv dose av plasmid som koder for et terapeutisk protein til den cancerøse tumoren;
- f) administrering av en tredje elektroporeringsterapi til tumoren ved tidspunkt T3, hvori den tredje elektroporeringsterapien omfatter administrering av i det minste én spenningspuls med en varighet på omtrent 100 mikrosekunder til omtrent 20 millisekunder; og
- 25 g) administrering av en første effektiv dose med PD-1- eller PD-L1-antagonisten etter tidspunkt T3.

13. Plasmid for anvendelse i framgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 12, hvori framgangsmåten i tillegg omfatter:

- 30 a) i det minste én syklus med intratumoral avlevering av plasmidet som koder for det immunstimulerende IL12-cytokinet ved elektroporering;
- b) et intervall på minst 20-120 dager etter nevnte én syklus;

c) administrering av minst én effektiv dose til pasienten med PD-1- eller PD-L1-antagonisten eller en kombinasjon av minst én effektiv dose med PD-1- eller PD-L1-antagonisten med minst én ekstra syklus med intratumoral avlevering av plasmidet som koder for immunstimulerende IL-12-cytokin ved elektroporering.

5 14. Plasmid for anvendelse i framgangsmåten ifølge krav 13, hvori syklusen omfatter tre behandlinger på dag 1, dag 5 og dag 8.

15. Plasmid for anvendelse i framgangsmåten ifølge krav 13, hvori pasienten behandles med minst 3 sykluser.