



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3326641 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/19 (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/52 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
C12N 15/117 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.11.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.06.26
(86)	European Application Nr.	17196250.9
(86)	European Filing Date	2016.04.22
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.30
(30)	Priority	2015.04.22, EP, 15001191
(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
(62)	Divided application	EP3173092, 2016.04.22
(73)	Proprietor	CureVac AG, Paul-Ehrlich-Str. 15, 72076 Tübingen, Tyskland
(72)	Inventor	Fotin-Mleczek, Mariola, c/o IP DepartmentCureVac AGPaul Ehrlich Str. 15, 72076 Tübingen, Tyskland Kowalczyk, Aleksandra, c/o IP DepartmentCureVac AGPaul Ehrlich Str. 15, 72076 Tübingen, Tyskland Heidenreich, Regina, c/o IP DepartmentCureVac AGPaul Ehrlich Str. 15, 72076 Tübingen, Tyskland Baumhof, Patrick, c/o IP DepartmentCureVac AGPaul Ehrlich Str. 15, 72076 Tübingen, Tyskland Probst, Jochen, c/o IP DepartmentCureVac AGPaul Ehrlich Str. 15, 72076 Tübingen, Tyskland Kallen, Karl-Josef, c/o IP DepartmentCureVac AGPaul Ehrlich Str. 15, 72076 Tübingen, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge

(54) Title RNA CONTAINING COMPOSITION FOR TREATMENT OF TUMOR DISEASES

(56) References

Cited:

WO-A1-2014/127917

WO-A2-2009/095226

WO-A2-02/098443

WO-A1-2012/013326

WO-A1-2006/024518

EP-A1- 2 623 121

SALLY M. AMOS ET AL: "Adoptive immunotherapy combined with intratumoral TLR agonist delivery eradicates established melanoma in mice", CANCER IMMUNOLOGY AND IMMUNOTHERAPY, vol. 60, no. 5, 1 May 2011 (2011-05-01), pages 671-683, XP055285721, BERLIN, DE ISSN: 0340-7004, DOI: 10.1007/s00262-011-0984-8

REGINA HEIDENREICH ET AL: "A novel RNA-based adjuvant combines strong immunostimulatory capacities with a favorable safety profile : RNAAdjuvant promotes anti-tumor responses of protein and peptide vaccines", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 137, no. 2, 21 December 2014 (2014-12-21), pages 372-384, XP055462897, US ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.29402

WILGENHOF S ET AL: "A phase IB study on intravenous synthetic mRNA electroporated dendritic cell immunotherapy in pretreated advanced melanoma patients", ANNALS OF ONCOLOGY, OXFORD UNIVERSITY PRESS, GB, vol. 24, no. 10, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 2686-2693, XP009174113, ISSN: 1569-8041

FOTIN-MLECZEK M ET AL: "Highly potent mRNA based cancer vaccines represent an attractive platform for combination therapies supporting an improved therapeutic effect", JOURNAL OF GENE MEDICINE, JOHN WILEY & SONS, INC, US, vol. 14, no. 6, 1 June 2012 (2012-06-01), pages 428-439, XP002716014, ISSN: 1099-498X, DOI: 10.1002/JGM.2605 [retrieved on 2012-06-27]

A. MARABELLE ET AL: "Intratumoral Immunization: A New Paradigm for Cancer Therapy", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 20, no. 7, 31 March 2014 (2014-03-31) , pages 1747-1756, XP055463812, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2116

KEVIN VAN DER JEUGHT ET AL: "Intratumoral delivery of mRNA: Overcoming obstacles for effective immunotherapy", ONCOIMMUNOLOGY, vol. 4, no. 5, 3 February 2015 (2015-02-03), page e1005504, XP055463808, DOI: 10.1080/2162402X.2015.1005504

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. RNA-inneholdende sammensetning som omfatter minst ett ikke-kodende, immunstimulerende RNA for anvendelse i behandlingen eller profylaksen av tumor- og/eller kreftsykdommer, der den RNA-inneholdende sammensetningen skal bli gitt intratumoralt spesielt ved injeksjon inn i tumorvev, og
- der behandlingen eller profylaksen omfatter administreringen av en PD-1-inhibitor eller en PD-L1-inhibitor, der PD-1-inhibitoren er et antagonistantistoff som er rettet mot PD-1 og PD-L1-inhibitoren er et antagonistisk antistoff rettet mot PD-L1.
2. RNA-inneholdende sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, der det immunstimulerende RNA omfatter minst én RNA-sekvens ifølge formel (III) (GIXmGn), formel (IV) (ClXmCn), formel (V) (NuGIXmGnNv)a, og/eller formel (VI) (NuClXmCnNv)a).
3. RNA-inneholdende sammensetning for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, der det immunstimulerende RNA omfatter minst én RNA-sekvens ifølge SEQ ID nr. 5, 394 og 10072.
4. RNA-inneholdende sammensetning for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav, der det minst ene RNA'et foreligger i kompleks med én eller flere kationiske eller polykationiske forbindelser, fortrinnsvis med kationiske eller polykationiske polymerer, kationiske eller polykationiske peptider eller proteiner, f.eks. protamin, kationiske eller polykationiske polysakkarider og/eller kationiske eller polykationiske lipider.
5. RNA-inneholdende sammensetning for anvendelse ifølge krav 4, der den kationiske eller polykationiske forbindelsen er en polymer bærer.

6. RNA-inneholdende sammensetning for anvendelse ifølge krav 5,
der den polymere bæreren er utformet med disulfid-kryssbundne kationiske
komponenter, fortrinnsvis disulfid-kryssbundne kationiske peptider, fortrinnsvis
omfattende peptider ifølge formel VII, VIIa og/eller VIIb og/eller en forbindelse
5 ifølge formel (VIII) (L-P1-S-[S-P2-S]_n-S-P3-L).
7. RNA-inneholdende sammensetning for anvendelse ifølge krav 4 til 6,
der N/P-forholdet mellom det minst ene RNA'et og den ene eller flere kationiske
eller polykationiske forbindelsene, fortrinnsvis kationiske eller polykationiske
10 peptider eller proteiner ligger i området av omtrent 0,1 til 10, inkludert et område på
omtrent 0,3 til 4, på omtrent 0,5 til 2, på omtrent 0,7 til 2 og omtrent 0,7 til 1,5.
8. RNA-inneholdende sammensetning for anvendelse ifølge ethvert av de
foregående krav,
15 der den RNA-inneholdende forbindelsen omfatter minst ett RNA, som er i kompleks
med én eller flere kationiske eller polykationiske forbindelser, og minst ett fritt
RNA, fortrinnsvis kodende RNA, mer foretrukket mRNA.
9. RNA-inneholdende sammensetning for anvendelse ifølge ethvert av de
20 foregående krav,
der det minst ene mRNA'et er i kompleks med ett eller flere lipider og danner
dermed liposomer, lipid-nanopartikler og/eller lipoplekser.
10. RNA-inneholdende sammensetning for anvendelse ifølge ethvert av de
25 foregående krav,
der den RNA-inneholdende sammensetningen omfatter et polymert bærer-
kargokompleks, dannet med en polymer bærer, fortrinnsvis omfattende disulfid-
kryssbundne kationiske peptider, fortrinnsvis Cys-Arg₁₂ og/eller Cys-Arg₁₂-Cys, og
et immunstimulerende RNA, fortrinnsvis RNA-sekvensen ifølge SEQ ID nr. 5, 394
30 eller 10072.

11. Farmasøytisk sammensetning som omfatter den RNA-inneholdende sammensetningen som definert ifølge krav 1 til 10 og en farmasøytisk akseptabel bærer og/eller vehikkel for anvendelse i behandlingen eller profylaksen av tumor- og/eller kreftsykdommer, der den farmasøytiske sammensetningen skal bli gitt
- 5 intratumoralt spesielt ved injeksjon inn i tumorvev, der behandlingen eller profylaksen omfatter administreringen av en PD-1-inhibitor eller en PD-L1-inhibitor, der PD-1-inhibitoren er et antagonistisk antistoff som er rettet mot PD-1 og PD-L1-inhibitoren er et antagonistisk antistoff som er rettet mot PD-L1.
- 10 12. Sett eller sett av deler som omfatter den RNA-inneholdende sammensetningen som definert ifølge kravene 1 til 10, eller den farmasøytiske sammensetningen som definert ifølge krav 11, og eventuelt tekniske instruksjoner med informasjon om administreringen og doseringen for administrering, for
- 15 anvendelse i behandlingen eller profylaksen av tumor- og/eller kreftsykdommer, der den RNA-inneholdende sammensetningen eller den farmasøytiske sammensetningen skal bli gitt intratumoralt spesielt ved injeksjon inn i tumorvev, der behandlingen eller profylaksen omfatter administreringen av en PD-1-inhibitor eller en PD-L1-inhibitor, der PD-1-inhibitoren er et antagonistisk antistoff som er rettet mot PD-1 og PD-L1-inhibitoren er et antagonistisk antistoff som er rettet mot PD-L1.
- 20 13. RNA-inneholdende sammensetning for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 10, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11, eller settet eller settet med deler for anvendelse ifølge krav 12, der behandlingen videre omfatter strålingsterapi og/eller kirurgi.
- 25