



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3351261 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/20 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.09.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.06.02
(86)	European Application Nr.	18160057.8
(86)	European Filing Date	2012.10.10
(87)	The European Application's Publication Date	2018.07.25
(30)	Priority	2011.10.11, EP, 11184644 2011.11.10, EP, 11188625 2012.09.19, EP, 12185108
(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	Universität Zürich, Rämistrasse 71, 8006 Zürich, Sveits
(72)	Inventor	BECHER, Burkhard, Im Mattenacher 3, 8124 Maur, Sveits VOM BERG, Johannes, Mattenhof 12B, 8051 Zürich, Sveits
(74)	Agent or Attorney	Jesper Levin A/S, Postboks 40, 2900 HELLERUP, Danmark

(54)	Title	COMBINATION MEDICAMENT COMPRISING IL-12 AND AN AGENT FOR BLOCKADE OF T-CELL INHIBITORY MOLECULES FOR TUMOUR THERAPY
(56)	References Cited:	ZHONG RUI-KUN ET AL: "Induction, selection and expansion of acute myeloid leukemia reactive autologous T cells for adoptive immunotherapy", BLOOD; 47TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; ATLANTA, GA, USA; DECEMBER 10 -13, 2005, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 106, no. 11 part 1, 16 November 2005 (2005-11-16), pages 1-2, XP009157602, ISSN: 0006-4971 ASCIERTO PAOLO A ET AL: "Clinical experiences with anti-CD137 and anti-PD1 therapeutic antibodies", SEMINARS IN ONCO, ELSEVIER, US, vol. 27, no. 5, 1 October 2010 (2010-10-01), pages 508-516, XP008175440, ISSN: 1532-8708, DOI: 10.1053/J.SEMINONCOL.2010.09.008 [retrieved on 2010-11-10]

P. L. TRIOZZI: "Phase I Study of the Intratumoral Administration of Recombinant Canarypox Viruses Expressing B7.1 and Interleukin 12 in Patients with Metastatic Melanoma", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 11, no. 11, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 4168-4175, XP055046157, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2283

YUNHUI LIU ET AL: "In situ adenoviral interleukin 12 gene transfer confers potent and long-lasting cytotoxic immunity in glioma", CANCER GENE THERAPY, vol. 9, no. 1, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 9-15, XP055046148, ISSN: 0929-1903, DOI: 10.1038/sj.cgt.7700399

MANGSBO SARA M ET AL: "Enhanced Tumor Eradication by Combining CTLA-4 or PD-1 Blockade With CpG Therapy", JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, US, vol. 33, no. 3, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 225-235, XP009144370, ISSN: 1524-9557

SABEL ET AL: "Synergistic effect of intratumoral IL-12 and TNF-alpha microspheres: systemic anti-tumor immunity is mediated by both CD8+ CTL and NK cells", SURGERY, C.V. MOSBY CO., ST. LOUIS, US, vol. 142, no. 5, 2 November 2007 (2007-11-02), pages 749-760, XP022320882, ISSN: 0039-6060, DOI: 10.1016/J.SURG.2007.05.008

P. E. FECCI ET AL: "Systemic CTLA-4 Blockade Ameliorates Glioma-Induced Changes to the CD4+ T Cell Compartment without Affecting Regulatory T-Cell Function", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 13, no. 7, 1 April 2007 (2007-04-01), pages 2158-2167, XP055022031, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2070

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. Kombinasjonslegemiddel som omfatter
 - et IL-12-polypeptid, eller en nukleinsyreekspresjonsvektor som omfatter en sekvens som koder IL-12-polypeptidet, og
 - en ikke-agonistisk ligand valgt fra gruppen som består av et antistoff, et antistofffragment og et antistoff-liknende molekyl, der den ikke-agonistiske liganden er i stand til å binde seg til én av PD-1, PD-L1 og PD-L2 med en dissosiasjonskonstant på minst 10^{-7} M^{-1} , og der den ikke-agonistiske liganden er tilveiebrakt som en doseringsform for systemisk levering, til bruk i terapi for en malign neoplastisk sykdom, der
 - IL-12-polypeptidet, eller nukleinsyreekspresjonsvektoren, er tilveiebrakt ved administrering inn i en tumor, inn i nærheten av en tumor, eller til lymfenoden som er assosiert med en tumor.
2. Kombinasjonslegemiddel til bruk i terapi mot en malign neoplastisk sykdom ifølge krav 1, der den ikke-agonistiske liganden er et γ -immunglobulin som binder seg til én av PD-1, PD-L1 og PD-L2.
3. Kombinasjonslegemiddel til bruk i terapi mot en malign neoplastisk sykdom ifølge krav 1 eller 2, der IL-12-polypeptidet omfatter
 - a. en polypeptidsekvens som er minst 95 % identisk med sekvensen hos humant p35 (SEKV ID 05), og
 - b. en polypeptidsekvens som er minst 95 % identisk med sekvensen hos humant p40 (SEKV ID 06).
4. Kombinasjonslegemiddel til bruk i terapi mot en malign neoplastisk sykdom ifølge krav 3, der IL-12-polypeptidet omfatter et immunglobulin G-krystalliserbart fragment.

5. Kombinasjonslegemiddel til bruk i terapi mot en malign neoplastisk sykdom ifølge krav 3, der IL-12-polypeptidet omfatter et humant immunglobulin G undergruppe 4-krystalliserbart fragment.
6. Kombinasjonslegemiddel til bruk i terapi mot en malign neoplastisk sykdom ifølge krav 5, der IL-12-polypeptidet omfatter
 - a. et immunglobulin G-krystalliserbart fragment og en rekombinant eller syntetisk humant IL-12-sekvens, eller
 - b. en sekvens som er minst 95 % identisk med SEKV ID 01.
7. Kombinasjonslegemiddel til bruk i terapi mot en malign neoplastisk sykdom ifølge et av de foregående kravene, der IL-12-polypeptidet, eller nukleinsyreekspresjons-vektoren som omfatter en sekvens som koder IL-12-polypeptidet, er tilveiebrakt som en doseringsform for intratumoral injeksjon.
8. Kombinasjonslegemiddel til bruk i terapi mot en malign neoplastisk sykdom ifølge et av de foregående kravene, der den ikke-agonistiske liganden er tilveiebrakt som en doseringsform for intravenøs injeksjon eller lokal påføring.
9. Kombinasjonslegemiddel til bruk i terapi mot en malign neoplastisk sykdom ifølge et av de foregående kravene, der IL-12-polypeptidet er tilveiebrakt som en doseringsform for intratumoral levering eller lokal levering i nærheten av tumoren, og den ikke-agonistiske liganden er tilveiebrakt som en doseringsform for systemisk levering.
10. Kombinasjonslegemiddel ifølge minst ett av kravene 1 til 9, til bruk i en framgangsmåte for terapi mot gliom, glioblastoma multiforme, meningeom, sekundær hjernekreft, hjernemetastaser, melanom, bukspyttkjertelkreft, lungekreft, prostatakraft eller urinblærekreft.

11. Kombinasjonslegemiddel ifølge krav 1, der

- IL-12-polypeptidet er et fusjonsprotein som omfatter aminosyresekvensen av humant p40, aminosyresekvensen av humant p35, og det krystalliserbare fragmentet av humant IgG4,
- IL-12-polypeptidet er tilveiebrakt som en doseringsform for intratumoral levering, og der
- den ikke-agonistiske liganden er et immunglobulin G som er tilveiebrakt som en doseringsform for systemisk levering,

til bruk i behandlingen av malign neoplastisk sykdom, spesielt gliom, glioblastoma multiforme, meningeom, sekundær hjernekreft, hjernemetastaser, melanom, bukspyttkjertelkreft, lungekreft, prostatakraft eller urinblærekreft.

12. Kombinasjonslegemiddel til bruk i terapi mot en malign neoplastisk sykdom ifølge minst ett av kravene 1 til 9, der nukleinsyreekspresjonsvektoren er et adenovirus, et adenoassosiert virus, et lentivirus eller et herpesvirus.