



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3381942 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 14/535 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.09.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.04.14
(86)	European Application Nr.	18157842.8
(86)	European Filing Date	2013.08.30
(87)	The European Application's Publication Date	2018.10.03
(30)	Priority	2012.08.30, US, 201261694963 P 2013.07.15, US, 201361846147 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799, USA
(72)	Inventor	VANDERWALDE, Ari, 419 Essex Place, Memphis, TN 38120, USA SHABOOTI, Mohamed, 29941 Trail Creek Drive, Agoura Hills, CA 91301, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	A METHOD FOR TREATING MELANOMA USING A HERPES SIMPLEX VIRUS AND AN IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR
(56)	References Cited:	WO-A2-01/53506 HOWARD L KAUFMAN ET AL: "Local and Distant Immunity Induced by Intralesional Vaccination with an Oncolytic Herpes Virus Encoding GM-CSF in Patients with Stage IIIC and IV Melanoma", ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY, SPRINGER-VERLAG, NE, vol. 17, no. 3, 14 November 2009 (2009-11-14), pages 718-730, XP019765817, ISSN: 1534-4681

- LIU B L ET AL: "ICP34.5 deleted herpes simplex virus with enhanced oncolytic, immune stimulating, and anti-tumour properties", GENE THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 10, no. 4, 1 February 2003 (2003-02-01), pages 292-303, XP002313120, ISSN: 0969-7128, DOI: 10.1038/SJ.GT.3301885
- SHANTHI SIVENDRAN ET AL: "Melanoma Immunotherapy", MOUNT SINAI JOURNAL OF MEDICINE: A JOURNAL OF TRANSLATIONAL AND PERSONALIZED MEDICINE, vol. 77, no. 6, 23 November 2010 (2010-11-23), pages 620-642, XP055113024, ISSN: 0027-2507, DOI: 10.1002/msj.20215
- WEBER JEFFREY: "Immunotherapy for melanoma", CURRENT OPINION IN ONCOLOGY, vol. 23, no. 2, March 2011 (2011-03), pages 163-169, XP009177499,
- VAN ELSAS A ET AL: "Combination immunotherapy of B16 melanoma using anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTL-4) and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-producing vaccines induces rejection of subcutaneous and metastatic tumors", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, US, vol. 190, no. 3, 2 August 1999 (1999-08-02), pages 355-366, XP002966969, ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/JEM.190.3.355
- QUEZADA SERGIO A ET AL: "CTLA4 blockade and GM-CSF combination immunotherapy alters the intratumor balance of effector and regulatory T cells", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION, US, vol. 116, no. 7, 3 July 2006 (2006-07-03), pages 1935-1945, XP002556462, ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI27745
- F. STEPHEN HODI ET AL: "Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 363, no. 8, 19 August 2010 (2010-08-19), pages 711-723, XP055015428, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1003466

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. En effektiv mengde av en immunsjekkpunktinhibitor og et herpes simplex-virus, hvor herpes simplex-viruset mangler funksjonelle ICP34.5 gener, mangler et funksjonelt ICP47 gen og omfatter et gen som koder for humant GM-CSF, for anvendelse ved behandlingen av melanom i en pasient med stadier IIIb til IV melanom ved å forbedre den systemiske anti-tumor-immunresponsen, hvor immunsjekkpunktinhibitoren er et anti-CTLA-4 antistoff eller et anti-PD-1 antistoff.

2. Et sett som omfatter et herpes simplex-virus som mangler funksjonelle ICP34.5 gener, som mangler et funksjonelt ICP47 gen og som omfatter et gen som koder for humant GM-CSF, en immunsjekkpunktinhibitor, og et pakningsvedlegg eller etikett med retningslinjer for å behandle stadier IIIb til IV melanom ved å forbedre antitumor-immunresponsen ved å anvende en kombinasjon av herpes simplex-viruset og immunsjekkpunktinhibitoren, hvor immunsjekkpunktinhibitoren er et anti-CTLA-4 antistoff eller et anti-PD-1 antistoff.

3. Herpes simplex-viruset og immunsjekkpunktinhibitor for anvendelse i henhold til krav 1, hvor herpes simplex-viruset er til å bli administrert ved intratumoral injeksjon inn i injiserbare kutane, subkutane, og nodale svulster i en dose på opp til 4.0 ml av 10^6 PFU/ml på dag 1 av uke 1 etterfulgt av en dose på opp til 4.0 ml av 10^8 PFU/ml på dag 1 av uke 4, og hver 2. uke deretter inntil fullstendig respons, og hvor immunsjekkpunktinhibitoren er et anti-CTLA-4 antistoff som er til å bli administrert intravenøst i en dose på 3 mg/kg hver 3. uke for 4 infusjoner som begynner etter den tredje dosen av herpes simplex-viruset.

4. Herpes simplex-viruset og immunsjekkpunktinhibitoren for anvendelse i henhold til krav 1 eller 3, hvor administreringen av herpes simplex-viruset går foran administreringen av immunsjekkpunktinhibitoren.

5. Herpes simplex-viruset og immunsjekkpunktinhibitoren for anvendelse i henhold til krav 1, eller settet ifølge krav 2, hvor sjekkpunktinhibitoren er et anti-CTLA-4 antistoff.

6. Herpes simplex-viruset og immunsjekkpunktinhibitoren for anvendelse i henhold til krav 1 eller 3, eller settet i henhold til krav 2, hvor anti-CTLA-4 antistoffet er ipilimumab.

7. Herpes simplex-viruset og immunsjekkpunktinhibitoren for anvendelse i henhold til krav 1 eller 3, eller settet ifølge krav 2, hvor herpes simplex-viruset er talimogene laherparepvec.

5 **8.** Herpes simplex-viruset og immunsjekkpunktinhibitoren for anvendelse i henhold til krav 1 eller 3, eller settet ifølge krav 2, hvor herpes simplex-viruset er talimogene laherparepvec og anti-CTLA-4 antistoffet er ipilimumab.

9. Herpes simplex-viruset og immunsjekkpunktinhibitoren for anvendelse i henhold til
10 krav 1 eller 3, eller settet ifølge krav 2, hvor anti-PD-antistoffet er nivolumab eller lambrolizumab.

10. Herpes simplex-viruset og immunsjekkpunktinhibitoren for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 og 3-9, som er for anvendelse for å redusere
15 utviklingen av nye metastaser.

11. Settet i henhold til krav 2, hvor retningslinjene for å behandle stadier IIIb til IV melanom omfatter instruksjoner for å administrere til en pasient med stadier IIIb til IV melanom et herpes simplex-virus administrert ved intratumoral injeksjon inn i injiserbare
20 kutane, subkutane, og nodale svulster i en dose på opp til 4.0 ml av 10^6 PFU/ml på dag 1 av uke 1 etterfulgt av en dose på opp til 4.0 ml av 10^8 PFU/ml på dag 1 av uke 4, og hver 2. uke deretter inntil fullstendig respons, og et anti-CTLA-4 antistoff administrert intravenøst i en dose på 3 mg/kg hver 3. uke for 4 infusjoner som begynner etter den tredje dosen av herpes simplex-viruset.

25

12. En fremgangsmåte for å fremstille settet ifølge krav 2.