



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3389682 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 35/761 (2015.01)
A61K 35/768 (2015.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.03.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.11.17
(86)	European Application Nr.	16825727.7
(86)	European Filing Date	2016.12.19
(87)	The European Application's Publication Date	2018.10.24
(30)	Priority	2015.12.17, GB, 201522334 2016.04.29, GB, 201607463 2016.10.10, GB, 201617206 2016.10.10, GB, 201617207
(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	Psioxus Therapeutics Limited, 4-10 The Quadrant Barton Lane, Abingdon Oxfordshire OX14 3YS, Storbritannia
(72)	Inventor	CHAMPION, Brian Robert, AbingdonOxfordshire OX14 4SD, Storbritannia BROMLEY, Alice Claire Noel, AbingdonOxfordshire OX14 4SD, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	GROUP B ADENOVIRUS ENCODING AN ANTI-TCR-COMPLEX ANTIBODY OR FRAGMENT
------	-------	---

(56) References

Cited:

WO-A1-2016/174200

WO-A1-2015/155370

WO-A1-2015/059303

WO-A1-2015/097220

STEPHANE PAUL ET AL: "The combination of a chemokine, cytokine and TCR-based T cell stimulus for effective gene therapy of cancer", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY, vol. 51, no. 11-12, 1 December 2002 (2002-12-01), pages 645-654, XP055355169, Berlin/Heidelberg ISSN: 0340-7004, DOI: 10.1007/s00262-002-0314-2

PAUL S ET AL: "TUMOR GENE THERAPY BY MVA-MEDIATED EXPRESSION OF T-CELL-STIMULATING ANTIBODIES", CANCER GENE THERAPY, APPLETON & LANGE, GB, vol. 9, no. 5, 1 May 2002 (2002-05-01), pages 470-477, XP001080563, ISSN: 0929-1903, DOI: 10.1038/SJ.CGT.7700461

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. Et replikering-kapabelt gruppe B onkolytisk adenovirus valgt fra gruppen bestående av Ad11 og enadenotucirev, idet viruset omfatter et transgen som koder for et antistoff eller et bindingsfragment av samme for ekspresjon på overflaten av en kreftcelle, idet nevnte antistoff eller bindingsfragment er spesifikt for et CD3 protein av et T-celle reseptor kompleks (TCR), og genet som koder for nevnte antistoff eller bindingsfragment er lokalisert mellom stoppkodonet og polyA gjenkjenningsposisjon av det adenovirale genet L5 og stoppekodonet og polyA gjenkjenningsposisjon av genet E4, og det krypterte antistoffet i tillegg omfatter et transmembrandomene eller et GPI-anker,
 - idet transgenet som koder for anti-CD3 antistoffet eller bindingsfragmentet er under kontroll av den endogene sene hovedpromotøren,
 - idet viruset koder for minst ett ytterligere transgen,
 - idet det ytterligere transgenet koder for et cytokin valgt fra gruppen omfattende TNF superfamilie, TGF beta superfamilie, IL-1 familie, IL-10 familie, IL-17 familie og interferon familie, og nevnte ett eller flere ytterligere transgener er mellom E4 regionen og fiberet L5 under kontroll av den sene hovedpromotøren, og
 - idet anti-CD3 antistoffet eller bindingsfragmentet av samme og protein kodet av det ytterligere transgenet, er uttrykt uavhengig forankret ved overflaten av kreftcellen,
 - idet viruset ikke koder for et B7 protein eller et aktivt fragment av samme.
2. Et adenovirus ifølge krav 1, idet viruset er EnAd.
3. Et adenovirus ifølge krav 1 eller 2, idet viruset er replikeringskompetent.
4. Et adenovirus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, idet transmembran-domenet er valgt fra en sekvens vist i SEQ ID NO: 10 til 14.
5. Et adenovirus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, idet antistoffet eller bindingsfragmentet er valgt fra gruppen omfattende et full-lengde antistoff, en Fab, modifisert Fab, Fab', modifisert Fab', F(ab')₂, Fv, enkel-domene antistoffer, scFv, bi-, tri- eller tetra-valente antistoffer, Bis-scFv, dialegemer, trialegemer, tetralegemer, humalegemer, disulfid-stabiliserte former av ethvert ett av samme og epitop-bindende fragmenter av samme.
6. Et adenovirus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, idet antistoff-bindingsfragmentet er en enkelkjede Fv.
7. Et adenovirus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, idet det onkolytiske viruset koder for minst to ytterligere transgener.

8. Et adenovirus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, idet minst ett ytterligere transgen koder for en membran-forbundet protein-ligand for immune celleoverflate-reseptorer valgt fra gruppen omfattende, HVEM, TIM-3, LAG-3, BTLA, LIGHT, CD160, CTLA-4, PD-1, CD16, CD25, CD33, CD332, CD127, CD31, CD43, CD44, CD162, CD301a, CD301b og Galectin-3, FLT-3, FLT-3 ligander,
- 5 TLRs, TLR ligander, CCR7, CD1a, CD1c, CD11b, CD11c, CD83, CD123, CD172a, CD205, CD207, CD209, CD273, CD281, CD283, CD286, CD289, CD287, CXCR4, GITR Ligand, IFN- α 2, IL-12, IL-23, ILT1, ILT2, ILT3, ILT4, ILT5, ILT7, TSLP Reseptor, CD141, CD303, CADM1, CLEC9a, XCR1 og CD304, OX40, OX40 ligand, CD27, CD28, CD30, CD40, CD40 ligand, CD70, CD137, GITR, 4-1BB, og ICOS.
9. Et adenovirus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, idet minst ett ytterligere transgen koder for et cytokin.
- 10 Et adenovirus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, idet det kodede cytokinet er uavhengig valgt fra TNF-alfa, IL-1, IL-8, IL-10, IL-17, interferon, LIGHT, TL1A, Siva, TRAIL, RANKL, TWEAK, APRIL, NGF, BDNF, NT-3, og EDA-A2.
11. Et adenovirus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, idet det kodede cytokinet er uavhengig valgt fra TNF-C, OX40l, CD154, FasL, CD70, CD153, 4-1BB ligand, og EDA-A.
- 15 12. Et adenovirus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, idet cytokinet er uavhengig valgt fra gruppen omfattende IL-2, IFN-alfa, IFN-beta, IFN-gamma, Flt3 ligand, GM-CSF, IL-15, og IL-12 .
13. Et adenovirus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, idet minst ett ytterligere transgen koder for et kjemokin.
- 20 14. Et adenovirus ifølge krav 13, idet kjemokinet er uavhengig valgt fra gruppen omfattende MIP-1 alfa, RANTES, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19 og CCL21.
15. Et adenovirus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, idet anti-CD3 antistoffet eller bindingsfragmentet minst har bindingsdomenet omfattende en VH og en VL region fra muromonab-CD3 (OKT3), oteelixizumab, teplizumab eller visilizumab.
- 25 16. Et adenovirus ifølge krav 15, idet viruset omfatter SEQ ID NO: 117.
17. Et adenovirus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, idet viruset koder for høy effektivitet selv-spaltende 2A peptider med forskjellige DNA-sekvenser til å generere multiple proteiner eller peptider ved post-translasjonsmodifisering av et kryptert polypeptid.
- 30 18. Et replikering-kapabelt gruppe B onkolytisk adenovirus valgt fra gruppen bestående av Ad11 og enadenotucirev, idet viruset koder for et antistoff eller et bindingsfragment av samme for

ekspresjon på overflaten av en kreftcelle, idet nevnte antistoff eller bindingsfragment er spesifikt til et CD3 protein av et T-celle reseptor kompleks (TCR), idet viruset ikke koder for et B7 protein eller et aktiv fragment av samme, som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 20, for anvendelse i behandling.

5 19. Et adenovirus ifølge krav 18 for anvendelse i behandlingen av kreft.

20. Et adenovirus for anvendelse ifølge krav 19, idet behandlingen er ved *in vivo* stimulering av T-celler.