



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3394093 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 14/705 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/7088 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01) C12N 15/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.04.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.01.26
(86)	European Application Nr.	16826843.1
(86)	European Filing Date	2016.12.23
(87)	The European Application's Publication Date	2018.10.31
(30)	Priority	2015.12.23, US, 201562387168 P 2016.02.02, US, 201662290413 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	Modernatx, Inc., 200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	FREDERICK, Joshua, 53 Monument Ave, Charlestown, MA 02129, USA BAI, Ailin, 63 Faxon Street, Newton, MA 02458, USA
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **METHODS OF USING OX40 LIGAND ENCODING POLYNUCLEOTIDES**

(56) References

Cited:

WO-A1-2016/170176, WO-A2-2015/048744, EP-A2- 2 700 708,
DATABASE Geneseq [Online] 12 March 2015 (2015-03-12), "Human TNFSF4 gene, SEQ ID
11.", XP002767824, retrieved from EBI accession no. GSN:BBT93694 Database accession no.
BBT93694 & WO 2015/007871 A2 (OSPEDALE SAN RAFFAELE SRL [IT]; FOND UMBERTO
DI MARIO ONLUS [IT]) 22 January 2015 (2015-01-22)
JENS DANNUL ET AL: "Enhancing the immunostimulatory function of dendritic cells by
transfection with mRNA encoding OX40 ligand", BLOOD, vol. 105, no. 8, 15 April 2005 (2005-04-
15), pages 3206-3213, XP055351793, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2004-10-3944
Kevin Van Der Jeught ET AL: "Targeting the tumor microenvironment to enhance antitumor
immune responses", Oncotarget, 24 December 2014 (2014-12-24), pages 1359-1381,
XP055351674, United States Retrieved from the Internet:
URL:<http://pubmedcentralcanada.ca/pmcc/articles/PMC4359300/pdf/oncotarget-06-1359.pdf>
[retrieved on 2017-03-06]
CAWOOD RYAN ET AL: "Use of tissue-specific microRNA to control pathology of wild-type
adenovirus without attenuation of its ability to kill cancer cells", PLOS PATHOGENS (PRINT),
PUBLIC LIBRARY OF SCIENCE, US, vol. 5, no. 5, 1 May 2009 (2009-05-01), page e1000440,
XP002544786, ISSN: 1553-7366, DOI: 10.1371/JOURNAL.PPAT.1000440
UGUR SAHIN ET AL: "mRNA-based therapeutics - developing a new class of drugs", NATURE
REVIEWS DRUG DISCOVERY, vol. 13, no. 10, 19 September 2014 (2014-09-19), pages 759-
780, XP055159205, ISSN: 1474-1776, DOI: 10.1038/nrd4278

GUPTA S: "A Phase 1, open-label, multicenter, dose escalation study of mRNA-2416, a lipid nanoparticle encapsulated mRNA encoding human OX40L, for intratumoral injection to patients with advanced malignancies", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER 20181101 BIOMED CENTRAL LTD. NLD, vol. 6, no. Supplement 1, 1 November 2018 (2018-11-01), ISSN: 2051-1426

S. ANDARINI: "Adenovirus Vector-Mediated in Vivo Gene Transfer of OX40 Ligand to Tumor Cells Enhances Antitumor Immunity of Tumor-Bearing Hosts", CANCER RESEARCH, vol. 64, no. 9, 1 May 2004 (2004-05-01), pages 3281-3287, XP055102876, US ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-3911

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. Lipidnanopartikkelformulering av et mRNA som koder for et OX40L-polypeptid for anvendelse i en fremgangsmåte for å redusere eller minke størrelsen på en svulst, inhibere en svulstvekst, eller i en fremgangsmåte for behandling av kreft, hvori mRNA-et omfatter ett eller flere mikroRNA (miRNA)-bindingssete(r) i en 3'UTR, hvori mikroRNA-bindingssettet er et miR-122-bindingssete.

2. mRNA-formuleringen for anvendelse ifølge krav 1, hvori miRNA-bindingssettet binder seg til miR-122-3p eller miR-122-5p.

3. mRNA-formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvori miRNA-bindingssettet omfatter en nukleotidsekvens minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 95 % eller 100 % identisk med SEQ ID NO: 24 og miRNA-bindingssettet binder seg til miR-122.

4. mRNA-formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 3, hvori miRNA-bindingssettet omfatter en nukleotidsekvens minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 95 % eller 100 % identisk med SEQ ID NO: 26 og miRNA-bindingssettet binder seg til miR-122.

5. mRNA-formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori innsetting av miRNA-bindingssettet i mRNA-et ikke interfererer med translasjonen av det funksjonelle OX40L-polypeptidet i fraværet av det tilsvarende miRNA-et (f.eks. miR122); og i nærværet av miRNA-et (f.eks. miR122), er innsettingen av miRNA-bindingssettet i mRNA-et og bindingen av miRNA-bindingssettet til det tilsvarende miRNA-et i stand til å bryte ned polynukleotidet eller forhindre translasjonen av mRNA-et.

6. mRNA-formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori 3' UTR er en syntetisk 3' UTR eller en naturlig 3' UTR.

7. mRNA-formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori OX40L-polypeptidet omfatter en aminosyresekvens minst 50 %, minst 60 %, minst 70 %, minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 95 %, minst 99 % eller 100 % identisk med en aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 1–3, hvori aminosyresekvensen er i stand til å binde seg til en OX40-reseptor, eventuelt hvori aminosyresekvensen har én eller flere konservative substitusjoner, hvori de konservative substitusjonene ikke påvirker bindingen av OX40L-polypeptidet til en OX40-reseptor.

8. mRNA-formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori mRNA-et omfatter en sekvens minst 50 %, minst 60 %, minst 70 %, minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 95 %, minst 99 % eller 100 % identisk med en nukleinsyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 4–21.

9. mRNA-formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori mRNA-et omfatter en sekvens minst 60 %, minst 70 %, minst 80 %, minst 90 %, minst 95 %, minst 96 %, minst 97 %, minst 98 %, minst 99 % eller 100 % identisk med sekvensen angitt som SEQ ID NO: 65, hvori proteinet kodet av mRNA-et er i stand til å binde seg til villtype-OX40-reseptoren.

10. mRNA-formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori mRNA-et modifiseres kjemisk.

11. mRNA-formuleringen for anvendelse ifølge krav 10, hvori det modifiserte mRNA-et har en ensartet kjemisk modifikasjon av alle eller en hvilken som helst av den samme nukleosidtypen, eventuelt hvori mRNA-et modifiseres fullstendig for en bestemt modifikasjon, eventuelt hvori alle uridiner erstattes med en uridinanalog, eventuelt hvori det modifiserte mRNA-et modifiseres fullstendig med N1-metylpsseudouridin (m1 ψ) og/eller 5-metylcytosin.

12. mRNA-formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori mRNA-et formuleres for intratumoral levering og eventuelt administreres intratumoralt.

13. mRNA-formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori fremgangsmåten videre omfatter administrering av en PD-1-antagonist, en PD-L1-antagonist og/eller en CTLA-4-antagonist, eventuelt hvori

I) PD-1-antagonisten er et antistoff eller en antigenbindende del derav som spesifikt binder seg til PD-1, eventuelt er PD-1-antagonisten et monoklonalt antistoff, eventuelt velges PD-1-antagonisten fra gruppen som består av Nivolumab, Pembrolizumab, Pidilizumab og en hvilken som helst kombinasjon derav,

II) PD-L1-antagonisten er et antistoff eller en antigenbindende del derav som spesifikt binder seg til PD-L1, eventuelt et monoklonalt antistoff, eventuelt velges PD-L1-antagonisten fra gruppen som består av Durvalumab, Avelumab, MEDI473, BMS -936559, Atezolizumab, og en hvilken som helst kombinasjon derav, og/eller

III) CTLA-4-antagonisten er et antistoff eller en antigenbindende del derav som spesifikt binder seg til CTLA-4, eventuelt er CTLA-4-antagonisten et monoklonalt antistoff, eventuelt velges CTLA-4-antagonisten fra gruppen som består av Ipilimumab, Tremelimumab og en hvilken som helst kombinasjon derav.

14. mRNA-formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori i fremgangsmåten aktiveres T-celler, eventuelt hvori de aktiverte T-cellene reduserer eller minker størrelsen på svulsten eller inhiberer veksten av svulsten.