



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3458474 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 14/54 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

C07K 14/545 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 38/20 (2006.01)

C07K 14/705 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (45) Translation Published 2022.09.26
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2022.07.06
- (86) European Application Nr. 17727999.9
- (86) European Filing Date 2017.05.18
- (87) The European Application's Publication Date 2019.03.27
- (30) Priority 2016.05.18, US, 201662338467 P
2016.05.18, US, 201662338483 P
2016.05.18, US, 201662338496 P
2016.05.18, US, 201662338506 P
2016.10.04, US, 201662404173 P
2016.10.04, US, 201662404175 P
2016.10.31, US, 201662415424 P
2016.12.23, US, 201662438942 P
2016.12.23, US, 201662438945 P
2017.01.07, US, 201762443693 P
2017.03.16, US, 201762472513 P
2017.04.01, US, 201762480400 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
- Designated Validation States: MA
- (73) Proprietor ModernaTX, Inc., 200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA
- (72) Inventor FREDERICK, Joshua, 53 Monument Ave., Charlestown, MA 02129, USA
HEWITT, Susannah, 100 Paul Gore Street 3, Jamaica Plain, MA 02130, USA
BAI, Ailin, 63 Faxon Street, Newton, MA 02458, USA
HOGGE, Stephen, 66 Summit Ave, Brookline, MA 02446, USA
PRESNYAK, Vladimir, 123 Webster Ave 3, Cambridge, MA 02141, USA
MCFADYEN, IAIN, 11 Amherst Street, Arlington, MA 02174, USA
BENENATO, Kerry, 415 Lincoln Road, Sudbury, MA 01776, USA
KUMARASINGHE, Ellalahewage, Sathyajith, 15 Littleton Road, 4B, Harvard, MA 01451, USA
- (74) Agent or Attorney Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

-
- (54) Title **COMBINATIONS OF MRNAS ENCODING IMMUNE MODULATING POLYPEPTIDES AND USES THEREOF**
- (56) References Cited:
- WO-A1-2013/053775
- P CHAROENSIT ET AL: "Enhanced growth inhibition of metastatic lung tumors by intravenous injection of ATRA-cationic liposome/IL-12 pDNA complexes in mice", *CANCER GENE THERAPY*, vol. 17, no. 7, 23 April 2010 (2010-04-23), pages 512-522, XP055388601, GB ISSN: 0929-1903, DOI: 10.1038/cgt.2010.12
- 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
- JONATHAN M WEISS ET AL: "Immunotherapy of cancer by IL-12-based cytokine combinations", *EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY*, vol. 7, no. 11, 1 November 2007 (2007-11-01), pages 1705-1721, XP055007188, ISSN: 1471-2598, DOI: 10.1517/14712598.7.11.1705
- LINCH S N ET AL: "OX40 agonists and combination immunotherapy: Putting the pedal to the metal", *FRONTIERS IN ONCOLOGY*, FRONTIERS RESEARCH FOUNDATION, CH, vol. 5, 16 February 2015 (2015-02-16), pages 1-14, XP002760409, ISSN: 2234-943X, DOI: 10.3389/FONC.2015.00034 [retrieved on 2015-01-01]
- ISMAIL M. MERAZ ET AL: "Adjuvant Cationic Liposomes Presenting MPL and IL-12 Induce Cell Death, Suppress Tumor Growth, and Alter the Cellular Phenotype of Tumors in a Murine Model of Breast Cancer", *MOLECULAR PHARMACEUTICS*, vol. 11, no. 10, 6 October 2014 (2014-10-06), pages 3484-3491, XP055388647, US ISSN: 1543-8384, DOI: 10.1021/mp5002697
- WANG J ET AL: "Synergistic anti-tumor effect by combinatorial gene-gun therapy using IL-23 and IL-18 cDNA", *JOURNAL OF DERMATOLOGICAL SCI*, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 36, no. 1, 1 October 2004 (2004-10-01), pages 66-68, XP004603021, ISSN: 0923-1811, DOI: 10.1016/J.JDERMSCI.2004.08.001
- W. W. OVERWIJK ET AL: "Immunological and Antitumor Effects of IL-23 as a Cancer Vaccine Adjuvant", *THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY*, vol. 176, no. 9, 1 May 2006 (2006-05-01), pages 5213-5222, XP055236716, US ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.176.9.5213
- WANG XUEFENG ET AL: "IL-36[gamma] Transforms the Tumor Microenvironment and Promotes Type 1 Lymphocyte-Mediated Antitumor Immune Respo", *CANCER CELL*, vol. 28, no. 3, 14 September 2015 (2015-09-14), pages 296-306, XP029268946, ISSN: 1535-6108, DOI: 10.1016/J.CCELL.2015.07.014
- MARIO P COLOMBO ET AL: "Interleukin-12 in anti-tumor immunity and immunotherapy", *CYTOKINE AND GROWTH FACTOR REVIEWS*, vol. 13, no. 2, 1 April 2002 (2002-04-01), pages 155-168, XP055389487, GB ISSN: 1359-6101, DOI: 10.1016/S1359-6101(01)00032-6
- S TUGUES ET AL: "New insights into IL-12-mediated tumor suppression", *CELL DEATH AND DIFFERENTIATION*, vol. 22, no. 2, 5 September 2014 (2014-09-05), pages 237-246, XP055285716, GB ISSN: 1350-9047, DOI: 10.1038/cdd.2014.134
- GAYONG SHIM ET AL: "Application of cationic liposomes for delivery of nucleic acids", *ASIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES*, vol. 8, no. 2, 1 April 2013 (2013-04-01), pages 72-80, XP055198336, ISSN: 1818-0876, DOI: 10.1016/j.ajps.2013.07.009
- SHIN FOONG NGIOW ET AL: "A balance of interleukin-12 and -23 in cancer", *TRENDS IN IMMUNOLOGY*, vol. 34, no. 11, 1 November 2013 (2013-11-01), pages 548-555, XP055401377, GB ISSN: 1471-4906, DOI: 10.1016/j.it.2013.07.004
- HARA I ET AL: "Effectiveness of cancer vaccine therapy using cells transduced with the interleukin-12 gene combined with systemic interleukin-18 administration", *CANCER GENE THERAPY*, APPLETON & LANGE, GB, vol. 7, no. 1, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 83-90, XP002533119, ISSN: 0929-1903, DOI: 10.1038/SJ.CGT.7700083
- IGNACIO MELERO ET AL: "Evolving synergistic combinations of targeted immunotherapies to combat cancer", *NATURE REVIEWS. CANCER*, vol. 15, no. 8, 24 July 2015 (2015-07-24), pages 457-472, XP055316136, GB ISSN: 1474-175X, DOI: 10.1038/nrc3973

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/>

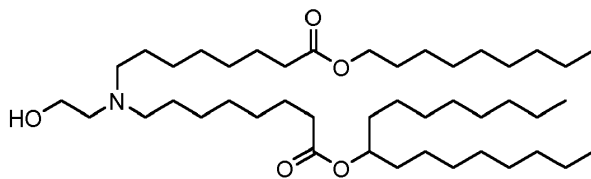
Patentkrav

1. mRNA som koder for et IL-23-polypeptid for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft, hvori behandlingen er i kombinasjon med mRNA som koder for et IL-36-gamma-polypeptid.
2. mRNA som koder for et IL-36-gamma-polypeptid for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft, hvori behandlingen er i kombinasjon med mRNA som koder for et IL-23-polypeptid.
3. Kombinasjon av mRNAer, hvori et første mRNA koder for et IL-23 polypeptid og et andre mRNA koder for et IL-36-gamma-polypeptid.
4. Kombinasjonen av mRNAer ifølge krav 3, videre omfattende et mRNA som koder for et OX40L-polypeptid.
5. Kombinasjon av mRNAer som definert i krav 3 eller 4, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft.
6. mRNAet for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, eller kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 5, hvori behandlingen videre omfatter administrering av et mRNA som koder for et OX40L-polypeptid.
7. mRNAet for anvendelse, kombinasjonen eller kombinasjonen for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori behandlingen og/eller kombinasjonen videre har et sjekkpunkthemmerpolypeptid eller et mRNA som koder for et sjekkpunkthemmerpolypeptid, hvori eventuelt sjekkpunkthemmerpolypeptidet er et anti-PD-1 antistoff, anti-PDL-1 antistoff, anti-CTLA4 eller et antigenbindende fragment av et slikt antistoff som spesifikt binder PD-1, PD-L1 eller CTLA4, eller en kombinasjon derav, videre eventuelt hvor sjekkpunkthemmerpolypeptidet velges fra anti-PDI-antistoffene

nivolumab eller pembrolizumab, fra anti-PD1-LI-antistoffene atezolizumab, avelumab, durvalumab eller fra anti-CTLA-4 antistoffene tremelimumab eller ipilimumab eller en kombinasjon derav.

8. mRNAet for anvendelse, kombinasjonen eller kombinasjonen for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori minst ett av mRNAene er formulert for å bli innkapslet i en lipid-nanopartikkel.

9. mRNAet for anvendelse, kombinasjonen eller kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 8, hvori lipidnanopartikkelen omfatter et ioniserbart aminolipid, hvori eventuelt lipidnanopartikkelen omfatter et molforhold på 20-60 % ioniserbart aminolipid; 5-25 % fosfolipid; 25-55 % sterol; og 0,5-15 % PEG-modifisert lipid; og/eller ioniserbare aminolipidet eventuelt er forbindelse 18:



10. mRNAet for anvendelse, kombinasjonen eller kombinasjonen for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori minst to av mRNAene formuleres i separate sammensetninger.

11. mRNAet for anvendelse, kombinasjonen eller kombinasjonen for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori alle mRNAer formuleres for å bli innkapslet i den samme lipid-nanopartikkelen.

12. mRNA for anvendelse eller kombinasjon for anvendelse ifølge hvilket som helst av krav 1, 2 eller 5-10, hvori fremgangsmåten omfatter separat administrering av én eller flere av mRNAene samtidig eller sekvensielt.

13. mRNAet for anvendelse, kombinasjonen eller kombinasjonen for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori

(a) mRNAet som koder for et IL-23-polypeptid

(i) koder for både et IL-12p40-polypeptid og et IL-23p19-polypeptid; og/eller

(ii) koder for et IL-12p40-polypeptid, et IL-23p19-polypeptid og en linker operativt plassert mellom IL-12p40-polypeptidet og IL-23p19-polypeptidet, hvori linkerens eventuelt er en Gly/Ser-linker, hvori eventuelt Gly/Ser-linkeren omfatter (GnS)_m, hvor n er 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 eller 20 og m er 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 eller 20, hvori ytterligere valgfritt n er 6 og m er 1, eller videre har linkerens eventuelt en aminosyresekvens som vist i hvilken som helst av SEKV ID NR: 136-139; eller

(iii) omfatter en nukleotidsekvens som koder for aminosyresekvensen vist i eller minst 70 % eller 80 % identisk med SEKV ID NR: 1, 3, 4, 5 eller 140, eller

(iv) omfatter nukleotidsekvensen vist i eller minst 70 % eller 80 % identisk med SEKV ID NR: 141, eller minst 70 % eller 80 % identisk med nukleotidsekvensen vist i SEKV ID NR: 141, eller

(iv) omfatter nukleotidsekvensen vist i eller minst 70 % eller 80 % identisk med SEKV ID NR: 142, eller minst 70 % eller 80 % identisk med nukleotidsekvensen vist i SEKV ID NR: 142, og/eller

(b) mRNAet som koder for et IL-36-gamma-polypeptid

(iii) omfatter en nukleotidsekvens som koder for aminosyresekvensen vist i eller minst 70 % eller 80 % identisk med SEKV ID NR: 10, 12 eller 16, eller

(iv) omfatter nukleotidsekvensen vist i eller minst 70 % eller 80 % identisk med SEKV ID NR: 143, eller minst 70 % eller 80 % identisk med nukleotidsekvensen vist i SEKV ID NR: 143, eller

(iv) omfatter nukleotidsekvensen vist i eller minst 70 % eller 80 % identisk med SEKV ID NR: 144, eller minst 70 % eller 80 % identisk med nukleotidsekvensen vist i SEKV ID NR: 144.

14. mRNAet for anvendelse, kombinasjonen eller kombinasjonen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 4-13, hvori mRNAet som koder for et OX40L-polypeptid

(iii) omfatter en nukleotidsekvens som koder for aminosyresekvensen vist i eller minst 70 % eller 80 % identisk med SEKV ID NR: 2 og 21, eller

(iv) omfatter nukleotidsekvensen vist i eller minst 70 % eller 80 % identisk med SEKV ID NR: 145, eller minst 70 % eller 80 % identisk med nukleotidsekvensen vist i SEKV ID NR: 145, eller

(iv) omfatter nukleotidsekvensen vist i eller minst 70 % eller 80 % identisk med SEKV ID NR 146, eller minst 70 % eller 80 % identisk med nukleotidsekvensen vist i SEKV ID NR: 146.

15. mRNA for anvendelse, kombinasjonen eller kombinasjonen for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori et av mRNAene videre omfatter ett eller flere mikroRNA (miR)-bindingssteder, hvori eventuelt

(a) ett eller flere av miR-bindingssteder er lokalisert i en 3' UTR; og/eller

(b) ett eller flere av miR-bindingsstedene er et miR-122-bindingssted, videre eventuelt et miR-122-3p-bindingssted, et miR-122-5p-bindingssted eller begge deler; og/eller

(c) mRNAet omfatter en 3' UTR omfattende minst ett miR-122-5p-bindingssted.

16. mRNA for anvendelse, kombinasjonen eller kombinasjonen for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori ett eller flere av mRNAene omfatter minst ett kjemisk modifisert nukleosid, eventuelt hvori det minst ene kjemisk modifiserte nukleosidet velges fra gruppen bestående av pseudouridin, NI-metylpsseudouridin, 5-metylcytosin, 5-metoksyuridin, og en kombinasjon derav, videre eventuelt hvori minst ett kjemisk modifisert nukleosid er NI-metylpsseudouridin, videre eventuelt hvori mRNA er et fullstendig modifisert NI-metylpsseudouridin mRNA.

17. mRNA for anvendelse eller kombinasjon for anvendelse ifølge hvilket som helst av krav 1, 2 eller 5-15, hvori

(a) fremgangsmåten er en fremgangsmåte for å redusere eller redusere størrelsen av en tumor eller hemme tumorvekst; og/eller

(b) fremgangsmåten er en fremgangsmåte for å indusere T-celleproliferasjon, indusere T-celleinfiltrasjon i en tumor, indusere et minne T-cellerespons, øke antall NK-celler; og/eller

(c) fremgangsmåten er en fremgangsmåte for

(i) priming av dendrittiske celler;

(ii) fremme dendrittisk cellemodning;

(iii) fremme antigenpresenterende cellecytokin- og/eller kjemokinproduksjon;

(iv) utvide eller opprettholde Th17-celler;

(v) forbedre Th1- og/eller Th9-differensiering; og

(vi) enhver kombinasjon av (c)(i)-(v);

(d) fremgangsmåten er en fremgangsmåte for å aktivere, stimulere, fremme eller forsterke T-celleproliferasjon, T-celleoverlevelse, T-cellerekuttering eller kombinasjon derav; og/eller

(e) fremgangsmåten er en fremgangsmåte for å aktivere, stimulere, fremme eller forsterke NK-celleproliferasjon, NK-celleoverlevelse, NK-cellerekuttering eller kombinasjon derav;

(f) fremgangsmåten er en fremgangsmåte for

(i) fremme eller forsterke T-celleekspansjon og/eller funksjon;

(ii) fremme eller forbedre Th1-, Th2- og/eller Th9-celleutvikling;

(iii) hemme eller undertrykke Treg-utvikling og/eller -aktivitet;

(iv) fremme eller styrke utvikling og/eller aktivitet av minneceller; og

(v) enhver kombinasjon av (f)(i)-(iv);

(g) administreringen av mRNA eller kombinasjon til individet resulterer i (i) økning i granulocyttnivå i en eller flere prøver oppnådd fra individet i forhold til et terskelnivå eller i forhold til nivået etter administrering av et enkelt polynukleotid som koder for en IL-23-, et IL-36-gamma- eller et OX40L-polypeptid; (ii) økning i krysspresenterende dendrittiske cellenivå i en eller flere prøver oppnådd fra individet i forhold til et terskelnivå eller i forhold til nivået etter administrering av et enkelt polynukleotid som koder for et IL-23-, et IL-36-gamma- eller et OX40L-polypeptid; (iii) økning i effektor til suppressor T-celleforhold i én eller flere prøver oppnådd fra individet i forhold til et terskelnivå eller i forhold til forholdet etter

administrering av et enkelt polynukleotid som koder for et OX40L-polypeptid; (iv) økning i effektorminne T-cellenivå i én eller flere prøver oppnådd fra individet i forhold til et terskelnivå eller i forhold til nivået etter administrering av et enkelt polynukleotid som koder for et OX40L-polypeptid; (v) økning i PDL1-ekspresjonsnivå i en eller flere prøver oppnådd fra individet i forhold til et terskelnivå eller i forhold til nivået etter administrering av et enkelt polynukleotid som koder for et IL-23-, et IL-36-gamma- eller et OX40L-polypeptid; eller (vi) en kombinasjon derav; og/eller

(h) en eller flere av (i) T-celleinfiltrering i en tumor hos individet, (ii) T-celleinfiltrasjon i en tumor hos individet; og/eller (iii) minne T-cellerespons hos individet, er/eller rettet mot en anti-tumor immunrespons; og/eller

(i) fremgangsmåten omfatter intratumoral administrering av en eller flere av mRNAene.