



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3892295 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 39/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C12Q 1/68 (2018.01)

G01N 33/50 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.06.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.04.26
(86)	European Application Nr.	21168360.2
(86)	European Filing Date	2012.05.23
(87)	The European Application's Publication Date	2021.10.13
(30)	Priority	2011.05.24, WO, PCT/EP11/002576 2012.01.02, WO, PCT/EP12/000006
(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
(62)	Divided application	EP3473267, 2012.05.23
(73)	Proprietor	BioNTech SE, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, Tyskland TRON - Translational Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz gemeinnützige GmbH, Freiligrathstrasse 12, 55131 Mainz, Tyskland
(72)	Inventor	SAHIN, Ugur, Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz, Tyskland KREITER, Sebastian, Niklas-Vogt-Straße 3, 55131 Mainz, Tyskland DIKEN, Mustafa, Im Hasenstock 2, 55130 Mainz, Tyskland DIEKMANN, Jan, Pfannenstiel 27, 55270 Ober-Olm, Tyskland KOSLOWSKI, Michael, Rodopis 60, 15235 Vrilissia, Hellas BRITTEN, Cedrik, Catharina-Lothary-Straße 51, 55130 Mainz, Tyskland CASTLE, John, Rudolf-Diesel-Straße 40, 55131 Mainz, Tyskland LÖWER, Martin, Franziska-Kessel-Straße 61, 55131 Mainz, Tyskland RENARD, Bernhard, Zikadenweg 13 A, 14055 Berlin, Tyskland OMOKOKO, Tana, Klarastraße 1, 55116 Mainz, Tyskland DE GRAAF, Johannes Hendrikus, Nelkenstraße 5, 55296 Lörzweiler, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **INDIVIDUALIZED VACCINES FOR CANCER**

(56) References

Cited:

WO-A2-2011/143656

RAMMENSEE H-G ET AL: "TOWARDS PATIENT-SPECIFIC TUMOR ANTIGEN SELECTION FOR VACCINATION", IMMUNOLOGICAL REVI, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC, US, vol. 188, 1 October 2002 (2002-10-01), pages 164-176, XP008026240, ISSN: 0105-2896, DOI: 10.1034/J.1600-065X.2002.18815.X

GIORGIO PARMIANI ET AL: "Unique human tumor antigens: immunobiology and use in clinical trials.", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 178, no. 4, 1 February 2007 (2007-02-01), pages 1975-1979, XP055044894, ISSN: 0022-1767

ANN CAI ET AL: "#887 Peptides Derived From Mutated BCR-ABL Elicit T Cell Immunity In CML Patients", BLOOD, vol. 116, no. 21, 19 November 2010 (2010-11-19), pages 388-389, XP055549636,

UGUR SAHIN ET AL: "Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer", NATURE, SPRINGER NATURE PUBLISHING AG, LONDON, vol. 547, no. 7662 13 July 2017 (2017-07-13), pages 222-226, XP002780019, ISSN: 1476-4687, DOI: 10.1038/NATURE23003 Retrieved from the Internet:
URL:<https://www.nature.com/articles/nature23003.pdf> [retrieved on 2017-07-05]

TOBIAS SJÖBLOM ET AL: "The Consensus Coding Sequences of Human Breast and Colorectal Cancers", SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, WASHINGTON, DC; US, vol. 314, 13 October 2006 (2006-10-13), pages 268-274, XP007901261, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/SCIENCE.1133427

TIMOTHY J. LEY ET AL: "DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome", NATURE, vol. 456, no. 7218, 6 November 2008 (2008-11-06), pages 66-72, XP055052871, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature07485

NIELSEN J S ET AL: "An in vitro-transcribed-mRNA polyepitope construct encoding 32 distinct HLA class I-restricted epitopes from CMV, EBV, and Influenza for use as a functional control in human immune monitoring studies", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.,AMSTERDAM, NL, vol. 360, no. 1-2, 31 August 2010 (2010-08-31), pages 149-156, XP027222180, ISSN: 0022-1759 [retrieved on 2010-07-15]

CORY A BRENNICK ET AL: "Neoepitopes as cancer immunotherapy targets: key challenges and opportunities", IMMUNOTHERAPY, vol. 9, no. 4, 1 March 2017 (2017-03-01), pages 361-371, XP055471535, GB ISSN: 1750-743X, DOI: 10.2217/imt-2016-0146

H-G Rammensee ET AL: "Cancer Vaccines: Some Basic Considerations" In: "Genomic and Personalized Medicine", 11 November 2008 (2008-11-11), Elsevier, XP055348899, page 573589, DOI: 10.1016/B978-0-12-369420-1.00050-0, * page 577, left-hand column, last paragraph - page 578, right-hand column, paragraph 2 ** figure 50.1 *

M. SENSI: "Unique Tumor Antigens: Evidence for Immune Control of Genome Integrity and Immunogenic Targets for T Cell-Mediated Patient-Specific Immunotherapy", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 12, no. 17, 1 September 2006 (2006-09-01), pages 5023-5032, XP055094295, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2682

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. Individualisert kreftvaksine omfattende et RNA som koder for et rekombinant polypeptid omfattende neo-epitoper for anvendelse i en fremgangsmåte for å indusere en immunrespons mot kreftceller hos en pasient,

hvor kreftcellene til pasienten uttrykker et antigen omfattende neo-epitopen og hvor neo-epitopene ikke finnes i ikke-kreftceller hos pasienten,

fremgangsmåten omfattende å administrere vaksinen til pasienten,

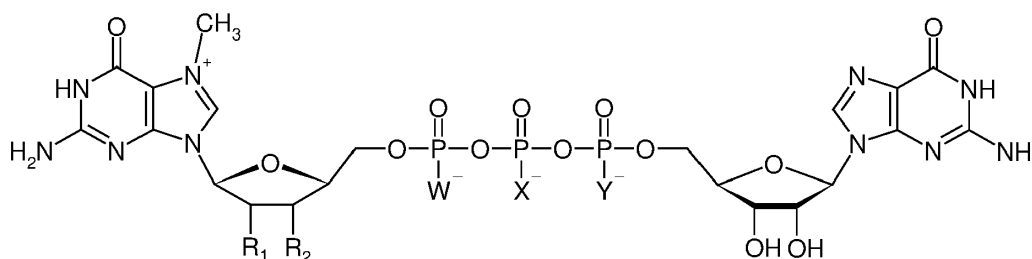
hvor ekspresjon av det rekombinante polypeptidet i celler til pasienten resulterer i

MHC klasse I-presentasjon av epitopene, og

hvor de MHC klasse I-presenterte neo-epitopene er i stand til å fremkalle en CD8⁺ T-cellerespons mot kreftceller hos pasienten som uttrykker antigenet omfattende neo-epitopen.

2. Vaksinen for anvendelse ifølge krav 1, hvor 5-metylcytidin er substituert delvis eller fullstendig for cytidin eller pseudouridin er substituert delvis eller fullstendig for uridin.

3. Vaksinen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor 5'-enden til RNA-et inkluderer en Cap-struktur som har den følgende generelle formelen:



hvor R₁ og R₂ er uavhengig hydroksy eller metoksy og W⁻, X⁻ og Y⁻ er uavhengig oksygen, svovel, selen eller BH₃.

4. Vaksinen for anvendelse ifølge krav 3, hvor R₁ er metoksy, R₂ er hydroksy, X⁻ er svovel og W⁻ og Y⁻ er oksygen, fortrinnsvis hvor CAP-strukturen er D1-isomeren av m₂^{7,2'-O}Gpp_spG.

5. Vaksinen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor RNA-et er mRNA, fortrinnsvis omfattende en 5'UTR, og en 3'UTR.

6. Vaksinen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori RNA-et omfatter en poly(A)-hale, som fortrinnsvis har en lengde på 100 til 150 adenosinrester, fortrinnsvis 120 adenosinrester.
- 5 7. Vaksinen for anvendelse ifølge krav 5, hvori 3'-UTR omfatter to kopier av en 3'-UTR avledet fra et globingen, fortrinnsvis alfa2-globin, alfa1-globin eller beta-globin.
8. Vaksinen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori det rekombinante polypeptidet inneholder neo-epitoper avledet fra forskjellige proteiner eller
10 forskjellige deler av det samme proteinet fusjonert sammen av peptidbindinger eller bindeledd.
9. Vaksinen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori bindeleddet omfatter 3 eller flere, 6 eller flere, 9 eller flere, 10 eller flere, 15 eller flere, 20 eller flere eller opptil 50, opptil 45, opptil 40, opptil 35 eller opptil 30 aminosyrer.
- 15 10. Vaksinen for anvendelse ifølge krav 9, hvori bindeleddene er sammensatt av aminosyrene glysin og serin og fortrinnsvis omfatter sekvensene GGSGGGSGG og GGSGGGSGGS.
- 20 11. Vaksinen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori neo-epitopene omfatter mellom 5 og 100 aminosyrer, fortrinnsvis mellom 8 og 30 aminosyrer.
12. Vaksinen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori administrering er intravenøst, intraperitonealt, intramuskulært, subkuttant, transdermalt eller
25 intranodalt.
13. Vaksinen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori kreften er valgt fra gruppen som består av leukemier, seminomer, melanomer, teratomer, lymfomer, nevroblastomer, gliomer, rektalkreft, endometriekreft, nyrekreft, binyrekreft,
30 skjoldbruskkjertelkreft, blodkreft, hudkreft, kreft i hjernen, livmorhalskreft, tarmkreft, leverkreft, tykktarmskreft, magekreft, tarmkreft, hode- og halskreft, gastrointestinal kreft, lymfeknutekreft, spiserørskreft, kolorektalkreft, kreft i bukspyttkjertelen, øre-, nese- og halskreft (ENT-kreft), brystkreft, prostatakreft, livmorkreft, eggstokkreft og lungekreft og metastasene derav, fortrinnsvis omfatter kreften et karsinom valgt fra gruppen som består av

lungekarsinom, brystkarsinom, prostatakarsinom, kolonkarsinom, nyrecellekarsinom, livmorhalskarsinom eller metastaser av disse karsinomene.