



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2970974 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/7088 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.02.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.08.23
(86)	European Application Nr.	14722018.0
(86)	European Filing Date	2014.03.13
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.14, US, 201361782531 P 2013.06.20, US, 201361837399 P 2013.11.15, US, 201361904579 P 2013.12.06, US, 201361912777 P 2014.02.20, US, 201461942367 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	Alnylam Pharmaceuticals, Inc., 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US-USA
(72)	Inventor	FITZGERALD, Kevin, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US-USA BUTLER, James, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US-USA BETTENCOURT, Brian, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US-USA BORODOVSKY, Anna, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US-USA KUCHIMANCHI, Satyanarayana, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US-USA CHARISSE, Klaus, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US-USA MANOHARAN, Muthiah, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US-USA MAIER, Martin, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US-USA RAJEEV, Kallanthottathil, G., 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US-USA FOSTER, Donald, 300 Third Street, Cambridge, MA 02142, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandberg Innovation AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPLEMENT COMPONENT C5 IRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF
------	-------	---

(56)	References Cited:	EP-A1- 1 752 536, WO-A2-2004/045543, WO-A2-2009/073809, WO-A2-2009/108931, WO-A2-2009/111701, DATABASE EMBL [Online] 26 August 2010 (2010-08-26), "Sequence 935538 from Patent EP2213738.", XP002729258, retrieved from EBI accession no. EM_PAT:HH058823 Database accession no. HH058823, CHENG LING-LI ET AL: "[Effect of
------	-------------------	---

C5-siRNA silencing receptor C5 on myocardial ischemia injury in rats", JOURNAL OF SOUTHERN MEDICAL UNIVERSITY - NAN FANG YI KE DA XUEBAO, NANFANG-YIKE-DAXUE <GUANGZHOU>, CN, vol. 30, no. 6, 19 May 2010 (2010-05-19), pages 1486-1488, XP008170341, ISSN: 1673-4254, Anonymous: "C5 siRNA(h): sc-42848", , 2012, page 1, XP55126933, Retrieved from the Internet: URL: <http://datasheets.scbt.com/sc-42848.pdf> [retrieved on 2014-07-04], TANG KAI ET AL: "Protective effect of C5 shRNA on myocardial ischemia-reperfusion injury in", CANADIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY, NRC RESEARCH PRESS, CANADA, vol. 90, no. 10, 15 October 2012 (2012-10-15), pages 1394-1402, XP008170044, ISSN: 0008-4212, DOI: 10.1139/Y2012-114 [retrieved on 2012-10-15], ANNA BORODOVSKY ET AL: "Development Of RNAi Therapeutics Targeting The Complement Pathway", BLOOD, vol. 122, no. 21, 15 November 2013 (2013-11-15), - 10 December 2013 (2013-12-10), page 2471, XP055126934, US ISSN: 0006-4971, DATABASE EMBL [Online] 18 August 2010 (2010-08-18), "Sequence 43701 from Patent EP2213738.", XP002729257, retrieved from EBI accession no. EM_PAT:HD166985 Database accession no. HD166985, WO-A2-2010/048352

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 dobbelt-trådet ribonukleinsyre-(dsRNA)-middel egnet for inhibering av ekspresjon
5 av komplement-komponent C5, hvor nevnte dsRNA omfatter en sens-tråd og en antisens-
tråd, hvor antisens-tråden omfatter en region med komplementaritet som omfatter minst
15 påfølgende nukleotider fra nukleotidsekvensen med SEKV. ID Nr.:113.

2. Det dsRNA-midlet ifølge krav 1, hvor regionen med komplementaritet består av
10 nukleotidsekvensen med SEKV. ID Nr.:113.

3. Det dsRNA-midlet ifølge krav 1, hvor sens- og antisens-trådene omfatter nukleotid-
sekvensens med henholdsvis SEKV. ID Nr.:62 og SEKV. ID Nr.:113.

4. Det dsRNA-midlet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor nevnte dsRNA
15 omfatter minst ett modifisert nukleotid, eventuelt hvor alle nukleotidene på sens-tråden
og alle nukleotidene på antisens-tråden omfatter en modifikasjon.

5. Det dsRNA-midlet ifølge krav 4, hvor minst ett av nevnte modifisert nukleotider er
20 valgt fra gruppen bestående av et 3'-terminalt deoksy-tymin-(dT)-nukleotid, et 2'-O-
metyl-modifisert nukleotid, et 2'-fluor-modifisert nukleotid, et 2'-deoksy-modifisert
nukleotid, et låst nukleotid, et abasisk nukleotid, a 2'-amino-modifisert nukleotid, et 2'-
alkyl-modifisert nukleotid, et morfolino-nukleotid, et fosforamidat, en ikke-naturlig base
som omfatter nukleotid, et nukleotid som omfatter en 5'-fosforothioate gruppe, og et
25 terminalt nukleotid linket til et kolesteryl-derivat eller en dodekansyre-bisdecylamid-
gruppe.

6. Det dsRNA-midlet ifølge krav 5, hvor nevnte modifiserte nukleotider omfatter en
30 kort sekvens med 3'-terminale deoksy-tymin nukleotider (dT).

7. Det dsRNA-midlet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor hovedsakelig alle
nukleotidene på sens-tråden og/eller antisens-tråden er modifiserte nukleotider valgt fra
gruppen bestående av en 2'-O-metyl-modifisering, en 2'-fluor-modifisering og et 3'-
terminalt deoksy-tymin (dT) nukleotid.

8. Det dsRNA-midlet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor
35

(a) regionen med komplementaritet er minst 17 nukleotider lang, eventuelt
mellom 19 og 21 nukleotider lang, og ytterligere eventuelt 19 nukleotider lang;

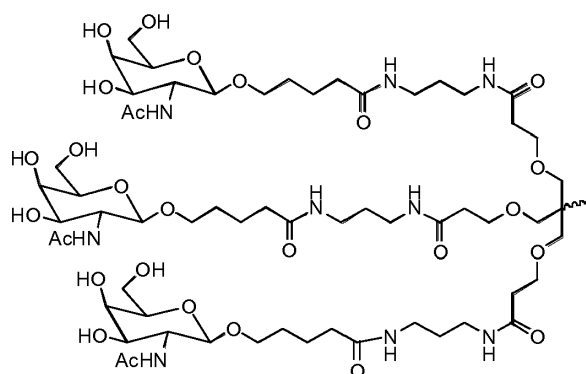
(b) hver tråd er ikke mer enn 30 nukleotider lang;

(c) minst én tråd omfatter et 3' overheng på minst 1 nukleotid, eventuelt minst 2 nukleotider; og/eller

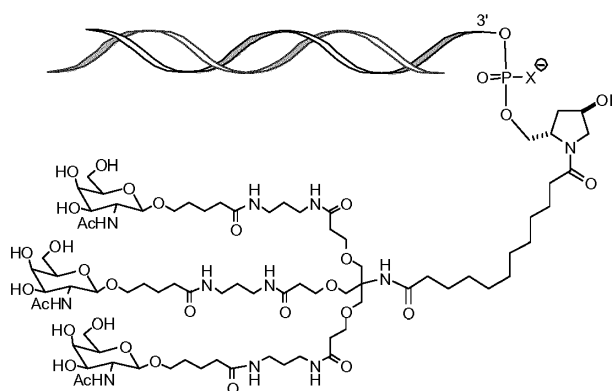
(d) hvor nevnte antisens-tråd omfatter minst 16, 17, 18, 19, eller 20 påfølgende nukleotider fra nukleotidsekvensen med SEKV. ID Nr.:113 og hvor nevnte dsRNA-middel er forskjellig i sin evne til å inhibere ekspresjonen av et C5-gen med ikke mer enn rundt 5, 10, 15, 20, 25, eller 30 % inhibisjon fra et dsRNA som omfatter den fulle sekvensen.

9. Det dsRNA-midlet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 som ytterligere omfatter en ligand, hvor liganden eventuelt er konjugert til 3' enden av sens-tråden av det dsRNA-midlet, hvor liganden eventuelt ytterligere er et N-acetylgalaktosamin-(GalNAc)-derivat.

10. Det dsRNA-midlet ifølge krav 9, hvor liganden er



hvor eventuelt det dsRNA-midlet er konjugert til liganden som vist i det etterfølgende skjemaet



og, hvor X er O eller S; fortrinnsvis O.

11. Det dsRNA-midlet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor det dsRNA-midlet er valgt fra gruppen bestående av AD-58123 (SEKV. ID Nr.: 122 og 173), AD-

58643 (SEKV. ID Nr.: 2873 og 2886), AD-62510 (SEKV. ID Nr.: 2875 og 2888), AD-62643 (SEKV. ID Nr.: 2876 og 2889), AD-62645 (SEKV. ID Nr.: 2878 og 2891), AD-62646 (SEKV. ID Nr.: 2879 og 2892), AD-62650 (SEKV. ID Nr.: 2884 og 2897), og AD-62651 (SEKV. ID Nr.: 2885 og 2898).

5

12. Det dsRNA-midlet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor sens-tråden omfatter to fosforotioat internukleotid-bindinger ved 5'-terminusen og/eller antisens-tråden omfatter to fosforotioat internukleotid-bindinger ved 5'-terminusen og to fosforotioat internukleotid-bindinger ved 3'-terminusen.

10

13. En vektor som koder for minst én tråd av et dsRNA-middel ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor nevnte dsRNA er 30 basepar eller mindre lang, og hvor nevnte dsRNA-middel målrettes mot nevnte mRNA for spalting.

15

14. En celle som omfatter det dsRNA-midlet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12 eller vektoren ifølge krav 13.

20

15. En farmasøytisk sammensetning egnet for inhibering av ekspresjon av et komplement-komponent C5-gen som omfatter det dsRNA-midlet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12.

25

16. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 15, for anvendelse i en fremgangsmåte for inhibering av ekspresjon av a komplement-komponent C5-gen, hvor eventuelt i nevnte fremgangsmåte RNAi-midlet er administrert i en ikke-bufret løsning, hvor ytterligere eventuelt nevnte ikke-bufrede løsning er saltvann eller vann.

30

17. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 16, hvor nevnte RNAi-middel er administrert med en buffer-løsning, hvor eventuelt nevnte buffer-løsning omfatter acetat, citrat, prolamin, karbonat, eller fosfat eller en hvilken som helst kombinasjon derav, hvor fortrinnsvis nevnte buffer-løsning er fosfatbufret saltvann (PBS).

35

18. En farmasøytisk sammensetning som omfatter det dsRNA-midlet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12 og en lipid-formulering, hvor lipid-formuleringen eventuelt omfatter et LNP, og/eller et MC3.

19. En *in vitro* fremgangsmåte for inhibering av komplement-komponent C5 ekspresjon i en celle, hvor fremgangsmåten omfatter:

(a) å kontakte cellen med det dsRNA-midlet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 15-18; og

(b) opprettholde cellen produsert i trin (a) i en tid som er tilstrekkelig til å oppnå degradering av mRNA-transkriptet av et komplement-komponent C5-gen, og derved inhibere ekspresjon av komplement-komponent C5-genet i cellen,

hvor eventuelt komplement-komponent C5-ekspresjonen er inhibert med minst rundt 30 %, rundt 40 %, rundt 50 %, rundt 60 %, rundt 70 %, rundt 80 %, rundt 90 %, rundt 95 %, rundt 98 % eller rundt 100 %.

20. Det dsRNA-midlet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et individ som har en sykdom eller lidelse som ville ha nytte av reduksjon av komplement-komponent C5 ekspresjon, eller av forebygging av minst ett symptom i nevnte individ, hvor fremgangsmåten omfatter administrering til individet av en terapeutisk eller profylaktisk effektiv mengde av det dsRNA-midlet eller en farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 15-18, hvorved behandling av nevnte individ eller forebyggingen av minst ett symptom i individet, hvor individet eventuelt er humant, og hvor eventuelt ytterligere

(a) administreringen av det dsRNAede til individet forårsaker en reduksjon i intravaskulær hemolyse, en stabilisering av hemoglobin-nivåer og/eller en reduksjon i C5 protein, eller

(b) lidelsen er en komplement-komponent C5-assosiert sykdom, hvor eventuelt ytterligere den komplement-komponent C5-assosierte sykdommen er valgt fra gruppen bestående av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH), atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS), astma, reumatoid artritt (RA); antifosfolipid antistoff syndrom; lupus nefritt; iskemi-reperfusjon skade; typisk eller infeksiøst hemolytisk uremisk syndrom (tHUS); tett avleiringssykdom (DDD); neuromyelitt optica (NMO); multifokal motor neuropati (MMN); multippel sklerose (MS); makuladegenerasjon (f. eks. alders-relatert makuladegenerasjon (AMD)); hemolyse, forhøyede leverenzymmer, og lavt blodplate-(HELLP)-syndrom; trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP); spontant foster tap; Pauci-immun vaskulitt; epidermolysis bullosa; tilbakevendende foster tap; pre-eclampsia, traumatisk hjerneskade, myasthenia gravis, kuldeagglutinin sykdom, dermatomyositis bullous pemfigoid, Shiga toksin *E. coli*-relatert hemolytisk uremisk syndrom, C3 nefropati, anti-neutrofilt cytoplasmisk antistoff-assosiert vaskulitt, humoral og vaskulær transplantat avvisning, graft dysfunksjon,

myokardinfarkt, et allogent transplant, sepsis, koronararterie sykdom, dermatomyositis, Graves sykdom, aterosklerose, Alzheimers sykdom, systemisk inflammatorisk respons sepsis, septisk sjokk, ryggmargsskade, glomerulonefritt, Hashimotos thyroiditis, type I diabetes, psoriasis, pemphigus, autoimmun hemolytisk anemi (AIHA), ITP, Goodpasture syndrom, Degos sykdom, antifosfolipid syndrom (APS), katastrofal APS (CAPS), en kardiovaskulær lidelse, myokarditt, a cerebrovaskulær lidelse, en perifer vaskulær lidelse, en renovaskulær lidelse, en mesenterisk/enterisk vaskulær lidelse, vaskulitt, Henoch-Schönlein purpura nefritt, systemisk lupus erythematosus-assosiert vaskulitt, vaskulitt assosiert med reumatoid artritt, immunkompleks vaskulitt, Takayasu sykdom, dilatert kardiomyopati, diabetisk angiopati, Kawasaki sykdom (arteritt), venøs gassembolus (VGE), og restenose som følge av stent plassering, roterende aterektomi, membranøs nefropati, Guillain-Barre syndrom, og perkutan transluminal koronar angioplastikk (PTCA), hvor den komplement-komponent C5-assosiert sykdommen fortrinnsvis er paroksysmal nattelig hemoglobinuri (PNH) eller atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS).

21. Det dsRNAet for anvendelse ifølge krav 20, hvor

(a) fremgangsmåten ytterligere omfatter administrering av et anti-komplement-komponent C5-antistoff, eller antigen-bindende fragment derav, til individet; og/eller

(b) det dsRNA-midlet er administrert i en dose på rundt 0,01 mg/kg til rundt 10 mg/kg eller rundt 0,5 mg/kg til rundt 50 mg/kg, hvor eventuelt

(i) det dsRNA-midlet er administrert i en dose på rundt 10 mg/kg til rundt 30 mg/kg, eller i en dose valgt fra gruppen bestående av 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, og 30 mg/kg;

(ii) det dsRNA-midlet er administrert til individet en gang i uken;

(iii) det dsRNA-midlet er administrert til individet to ganger i uken;

(iv) det dsRNA-midlet er administrert til individet to ganger i måneden; eller

(v) det dsRNA-midlet er administrert til individet en gang i måneden; og/eller

(c) det dsRNA-midlet er administrert til individet subkutant.