



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3024498 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 48/00 (2006.01)
C07H 21/04 (2006.01)
C07K 14/015 (2006.01)
C12N 7/01 (2006.01)
C12N 15/864 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.04.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.12.04
(86)	European Application Nr.	14829779.9
(86)	European Filing Date	2014.07.22
(87)	The European Application's Publication Date	2016.06.01
(30)	Priority	2013.07.22, US, 201361857161 P 2014.04.28, US, 201461985365 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	The Children's Hospital of Philadelphia, 3401 Civic Center Boulevard, Philadelphia, PA 19104, USA
(72)	Inventor	HIGH, Katherine A., 201 Greenway Lane, Merion Station, Pennsylvania 19066, USA YAZICIOGLU, Mustafa N., Akse Mahallesi, Guzeltepe Konutlari, 450. Sok. A-3 blok D:7, Cayirova/Kocaeli, Tyrkia ANGUELA, Xavier, 1806 Montrose St., Philadelphia, PA 19146, USA
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	VARIANT AAV AND COMPOSITIONS, METHODS AND USES FOR GENE TRANSFER TO CELLS, ORGANS AND TISSUES
------	-------	--

(56)	References Cited:	US-A1- 2009 197 338 WO-A1-2013/078400 WO-A1-2013/078316 WO-A1-2013/158879 WO-A1-2013/123503
------	-------------------	---

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. Rekombinant AAV-partikkel som omfatter en AAV-kapsidsekvens, hvori AAV-partikkelen innkapsler et vektorgenom som omfatter en heterolog polynukleotidsekvens som koder for Faktor IX-protein, og hvori AAV-kapsidsekvensen er minst 99,5 % identisk med og har minst én
5 aminosyresubstitusjon ved aminosyreposisjoner 195, 199, 201 eller 202, i en VP1-kapsidsekvens vist som SEQ ID NO:1.
2. Rekombinant AAV-partikkel ifølge krav 1, hvori AAV-kapsidsekvensen har en A-, V-, P- eller N-aminosyre ved hvilken som helst av aminosyreposisjonene 195, 199, 201 eller 202 av VP1-kapsidsekvens vist som SEQ ID NO:1.
- 10 3. Rekombinant AAV-partikkel ifølge kravene 1 eller 2, hvori AAV-kapsidsekvensen (i) har vilkårlig én av, (ii) har vilkårlig to av, (iii) har vilkårlig tre av eller (iv) har alle av en A-rest ved aminosyreposisjon 195; en V-rest ved aminosyreposisjon 199, en P-rest ved aminosyreposisjon 201 eller en N-rest ved aminosyreposisjon 202 for VP1-kapsidsekvens vist som SEQ ID NO:1.
4. Rekombinant AAV-partikkel ifølge ett av kravene 1 til 3, hvori AAV-kapsidsekvensen omfatter en
15 VP1 kapsidsekvens vist som SEQ ID NO:5.
5. Rekombinant AAV-partikkel ifølge ett av kravene 1 til 4, hvori vektorgenomenet i tillegg omfatter et element som styrer ekspresjon som formidler transkripsjon av den heterologe polynukleotidsekvensen som koder for Faktor IX-proteinet, hvori elementet for styring av ekspresjon fortrinnsvis omfatter et konstitutivt eller regulerbart styreelement, og mer foretrukket
20 omfatter et styreelement eller en promotor for vevsspesifikk ekspresjon.
6. Rekombinant AAV-partikkel ifølge ett av kravene 1 til 5, hvori én eller flere inverterte terminale repeterende (ITR)-sekvenser flankerer 5'- eller 3'-enden av den heterologe polynukleotidsekvensen som koder for Faktor IX-proteinet.
7. Rekombinant AAV-partikkel ifølge ett av kravene 1 til 6, hvori AAV-kapsidsekvensen vist som SEQ
25 ID NO:1 har 1, 2, 3, 4 eller 5 aminosyresubstitusjoner, -addisjoner eller -innsatser.
8. Rekombinant AAV-partikkel som omfatter et AAV-kapsid som innkapsler et vektorgenom som omfatter en heterolog polynukleotidsekvens, hvori AAV-kapsidet omfatter et VP1-protein som omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO:5, hvori den heterologe polynukleotidsekvensen koder for et humant Faktor IX-protein, og hvori vektorgenomenet i tillegg omfatter en lever-spesifikk promotor eller forsterker som er operativt bundet til den heterologe polynukleotidsekvensen, og AAV-inverterte terminale repeterende sekvenser som flankerer 5'- og
30 3'-endene av den heterologe polynukleotidsekvensen.

9. Rekombinant AAV-partikkel som omfatter et AAV-kapsid som innkapsler et vektorgenom som omfatter en heterolog polynukleotidsekvens, hvori AAV-kapsidet omfatter et VP1-protein som omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO:5, hvori den heterologe polynukleotidsekvensen koder for et humant Faktor IX-protein, og hvori vektorgenomenet i tillegg omfatter en lever-
- 5 spesifikk promotor eller forsterker som er operativt bundet til den heterologe polynukleotidsekvensen, og en AAV invertert terminal repetert sekvens som flankerer 5' eller 3'-enden av den heterologe polynukleotidsekvensen.
10. Rekombinant AAV-partikkel ifølge ett av kravene 1 til 9, hvori den heterologe polynukleotidsekvensen i tillegg omfatter en fyller- eller fyllstoff-polynukleotidsekvens.
- 10 11. Rekombinant AAV-partikkel ifølge ett av kravene 8 til 10, hvori de AAV-inverterte terminale repeterte sekvensene er fra AAV2.
12. Rekombinant AAV-partikkel ifølge ett av kravene 1 til 11, hvori polynukleotidsekvensen er flankert av utranslaterte 5' og 3'-regioner.
13. Rekombinant AAV-partikkel ifølge kravene 1 til 12, hvori den heterologe polynukleotidsekvensen
- 15 i tillegg omfatter en poly A-sekvens.
14. Rekombinant AAV-partikkel ifølge ett av kravene 1 til 13, hvori den heterologe polynukleotidsekvensen i tillegg omfatter i det minste en del av et intron.
15. Rekombinant AAV-partikkel ifølge ett av kravene 1 til 14, hvori den heterologe polynukleotidsekvensen i tillegg omfatter i det minste en del av intron I fra det humane Faktor IX-
- 20 genet.
16. Rekombinant AAV-partikkel ifølge krav 15, hvori nevnte del av intron I fra det humane Faktor IX-genet har en nukleotidlengde fra 0,1 kb til 1,7 kb.
17. Rekombinant AAV-partikkel ifølge ett av kravene 1 til 16, hvori den leverspesifikke forsterker og promotor er en ApoE-hAAT-forsterker og -promotor.
- 25 18. Rekombinant AAV-partikkel ifølge ett av kravene 1 til 17, hvori Faktor IX-proteinet er en human funksjonsgevinstvariant som er mer aktiv enn en vill-type human Faktor IX.
19. Farmasøytisk blanding som omfatter en rekombinant AAV-partikkel ifølge ett av kravene 1 til 18.
20. Framgangsmåte for framstilling av en rekombinant AAV-partikkel ifølge ett av kravene 1 til 18, som omfatter kultivering av en hjelpercelle som omfatter et rekombinant plasmid som omfatter
- 30 genomet for de rekombinante AAV partiklene.

21. Rekombinant AAV-partikkel eller farmasøytisk blanding ifølge ett av kravene 1 til 19 for anvendelse i behandling av et pattedyr med mangelfull funksjon eller ekspresjon av Faktor IX-protein ved ekspresjon av Faktor IX-proteinet i pattedyret.
22. Rekombinant AAV-partikkel eller farmasøytisk blanding for anvendelse ifølge krav 21, hvori
5 mengden av rekombinante AAV-partikler administrert er tilstrekkelig til å framskaffe en terapeutisk effekt til pattedyret.
23. Rekombinant AAV-partikkel eller farmasøytisk blanding for anvendelse ifølge kravene 21 eller 22, hvori pattedyret er et menneske og den terapeutiske effekten behandler hemofili B.
24. Rekombinant AAV-partikkel eller farmasøytisk blanding for anvendelse ifølge krav 22 eller 23,
10 hvori den terapeutiske effekten endrer en alvorlig hemofili B-sykdomsfenotype til en moderat eller mild hemofili B-sykdomsfenotype.
25. Rekombinant AAV-partikkel eller farmasøytisk blanding for anvendelse ifølge ett av kravene 21 til 24, hvori den rekombinante AAV-partikkelen er arrangert til å administreres ved en dose på minst 1×10^{10} vektorgenomer (vg) per kilogram (vg/kg) av vekten av pattedyret, eller mellom omtrent
15 1×10^{10} til 1×10^{11} vg/kg av vekten av pattedyret, eller mellom omtrent 1×10^{11} til 1×10^{12} vg/kg av vekten av pattedyret, eller mellom omtrent 1×10^{12} til 1×10^{13} vg/kg av vekten av pattedyret.
26. Rekombinant AAV-partikkel eller farmasøytisk blanding for anvendelse ifølge ett av kravene 21 til 25, hvori den rekombinante AAV-partikkelen er arrangert til å administreres parenteralt, intravenøst, intraarterielt, intramuskulært, subkutan, ved intubering, via kateter eller inn i et
20 hulrom.
27. Rekombinant AAV-partikkel eller farmasøytisk blanding for anvendelse ifølge ett av kravene 21 til 26, omfatter videre anvendelse av et tomt AAV-kapsid.