



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3137497 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/71 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07K 14/015 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.09.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.04.07
(86)	European Application Nr.	15723386.7
(86)	European Filing Date	2015.05.02
(87)	The European Application's Publication Date	2017.03.08
(30)	Priority	2014.05.02, US, 201461988131 P 2015.02.10, US, 201562114575 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	Genzyme Corporation, 50 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	SCARIA, Abraham, c/o Sanofi55 Corporate DriveMail Code: 55A-505A, Bridgewater, NJ 08807, USA SULLIVAN, Jennifer, c/o Sanofi55 Corporate DriveMail Code: 55A-505A, Bridgewater, NJ 08807, USA STANEK, Lisa, M., c/o Sanofi55 Corporate DriveMail Code: 55A-505A, Bridgewater, NJ 08807, USA SHIHABUDDIN, Lamya, c/o Sanofi55 Corporate DriveMail Code: 55A - 505A, Bridgewater, NJ 08807, USA

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **AAV VECTORS FOR RETINAL AND CNS GENE THERAPY**

(56) References

Cited:

WO-A2-2010/093784

WO-A2-2013/173129

EP-A1- 1 486 567

ALLOCCA MARIACARMELA ET AL: "Novel adeno-associated virus serotypes efficiently transduce murine Photoreceptors", JOURNAL OF VIROLOGY, THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US, vol. 81, no. 20, October 2007 (2007-10), pages 11372-11380, XP002528463, ISSN: 0022-538X, DOI: 10.1128/JVI.01327-07

VANDENBERGHE LUK H ET AL: "Heparin binding directs activation of T cells against adeno-associated virus serotype 2 capsid", NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 12, no. 8, August 2006 (2006-08), pages 967-971, XP002454221, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/NM1445

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

- 5 **1.** Rekombinant adeno-assosiert viruspartikkel (rAAV-partikkel) for anvendelse i en behandlingsfremgangsmåte, fremgangsmåten omfattende å levere en heterolog nukleinsyre til øyet til et individ, hvori fremgangsmåten omfatter å administrere den rekombinante adeno-assosierte viruspartikkelen (rAAV-partikkelen) til subretinaen til individet, hvori rAAV-partikkelen omfatter
- 10 a) et rekombinant AAV-kapsid (rAAV-kapsid) omfattende AAV2-kapsidproteiner omfattende én eller flere aminosyresubstitusjoner i én eller flere posisjoner R484, R487, K527, K532, R585 og/eller R588, nummerering basert på VP1-nummerering av AAV2, hvori den ene av flere aminosyresubstitusjoner er med en hydrofob aminosyrerest, og hvori den ene eller flere aminosyresubstitusjonene reduserer binding av rAAV-partikkelen
- 15 til et heparansulfatproteoglykan, og
- b) en rAAV-vektor omfattende den heterologe nukleinsyren og minst én AAV-invertert terminal repetisjon.
- 2.** Rekombinant adeno-assosiert viruspartikkel (rAAV-partikkel) for anvendelse i:
- 20 (a) en behandlingsfremgangsmåte, fremgangsmåten omfattende å forbedre rAAV-transduksjon av celler etter subretinal levering av en rAAV-partikkel til øyet til et individ sammenlignet med transduksjon av celler med en rAAV-partikkel omfattende et kapsid av villtype, eller
- (b) en behandlingsfremgangsmåte, fremgangsmåten omfattende å forbedre ekspresjon
- 25 av en heterolog nukleinsyre etter subretinal levering av en rAAV-partikkel til øyet til et individ sammenlignet med ekspresjonsnivået til en heterolog nukleinsyre av en rAAV-partikkel omfattende et rAAV-kapsidprotein av villtype, hvori fremgangsmåten omfatter å inkorporere én eller flere aminosyresubstitusjoner i et AAV2-kapsidprotein i én eller flere posisjoner R484, R487, K527, K532, R585 og/eller
- 30 R588, nummerering basert på VP1-nummerering av AAV2, hvori den ene av flere aminosyresubstitusjoner er med en hydrofob aminosyrerest, og hvori den ene eller flere aminosyresubstitusjonene reduserer binding av rAAV-partikkelen til et heparansulfatproteoglykan; hvori rAAV-partikkelen omfatter AAV2-kapsidproteinet og en rAAV-vektor omfattende en heterolog nukleinsyre og minst én AAV-
- 35 terminalrepetisjon.
- 3.** Sammensetning omfattende en rekombinant adeno-assosiert viruspartikkel (rAAV-partikkel) for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en okulær lidelse hos et

individ, hvori fremgangsmåten omfatter subretinal levering av sammensetningen til netthinnen til individet, hvori rAAV-partiklene omfatter

a) et rAAV-kapsid omfattende AAV2-kapsidproteiner omfattende én eller flere aminosyresubstitusjoner i én eller flere posisjoner R484, R487, K527, K532, R585

5 og/eller R588, nummerering basert på VP1-nummerering av AAV2, hvori den ene av flere aminosyresubstitusjoner er med en hydrofob aminosyrerest, og hvori den ene eller flere aminosyresubstitusjonene reduserer binding av rAAV-partikkelen til et heparansulfatproteoglykan, og

b) en rAAV-vektor omfattende en heterolog nukleinsyre og minst én AAV-terminal repetisjon.

4. Sett for anvendelse ved behandling av en okulær lidelse omfattende

a) en sammensetning omfattende rAAV-partikler, hvori rAAV-partikkelen omfatter

i) et rAAV-kapsid omfattende AAV2-kapsidproteiner omfattende én eller flere

15 aminosyresubstitusjoner i én eller flere posisjoner R484, R487, K527, K532, R585 og/eller R588, nummerering basert på VP1-nummerering av AAV2,

hvor den ene av flere aminosyresubstitusjoner er med en hydrofob aminosyrerest, og

hvor den ene eller flere aminosyresubstitusjonene reduserer binding av rAAV-partikkelen til et heparansulfatproteoglykan, og

20 ii) en rAAV-vektor omfattende en heterolog nukleinsyre for behandling av en okulær lidelse og minst én AAV-invertert terminal repetisjon; og

b) et farmasøytisk hjelpestoff egnet for subretinal administrering.

5. rAAV-partikkelen for anvendelse ifølge kravene 1 eller 2, sammensetningen for

25 anvendelse ifølge krav 3, eller settet for anvendelse ifølge krav 4, hvori den heterologe nukleinsyren er operativt koblet til en promotor egnet for ekspresjon av et terapeutisk polypeptid eller terapeutisk nukleinsyre i én eller flere netthinnecelletyper.

6. rAAV-partikkelen for anvendelse ifølge krav 5, sammensetningen for anvendelse ifølge

30 krav 5, eller settet for anvendelse ifølge krav 5, hvori netthinnecellen er en fotoreseptorcelle.

7. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3, 5 eller 6, eller settet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4–6, hvori den

35 heterologe nukleinsyren anvendes til å behandle en okulær lidelse hos et menneske valgt fra gruppen som består av autosomal recessiv alvorlig tidlig debut av netthinne degenerasjon (Lebers kongenitale amaurose), medfødt akromatopsi, Stargardts sykdom, Bests sykdom, Doynes sykdom, konusdystrofi, retinitis pigmentosa, X-bundet

retinoschise, Ushers syndrom, aldersrelatert makuladegenerasjon, atrofisk aldersrelatert makuladegenerasjon, neovaskulær AMD, diabetisk makulopati, proliferativ diabetisk retinopati (PDR), cystoid makulødem, sentral serøs retinopati, retinal løsrivelse, intraokulær inflammasjon, glaukom og bakre uveitt.

5

8. Rekombinant adeno-assosiert viruspartikkel (rAAV-partikkel) for anvendelse i en behandlingsfremgangsmåte, fremgangsmåten omfattende å levere en heterolog nukleinsyre til sentralnervesystemet (CNS) til et individ, hvori fremgangsmåten omfatter å administrere den rekombinante adeno-assosierte viruspartikkelen (rAAV-partikkelen) til

10

CNS-et til individet, hvori rAAV-partikkelen omfatter
a) et rAAV-kapsid omfattende AAV2-kapsidproteiner omfattende én eller flere aminosyresubstitusjoner i én eller flere posisjoner R484, R487, K527, K532, R585 og/eller R588, nummerering basert på VP1-nummerering av AAV2, hvori den ene av flere aminosyresubstitusjoner er med en hydrofob aminosyrerest, og
15 hvori den ene eller flere aminosyresubstitusjonene reduserer binding av rAAV-partikkelen til et heparansulfatproteoglykan, og
b) en rAAV-vektor omfattende den heterologe nukleinsyren og minst én AAV-invertert terminal repetisjon.

20

9. Rekombinant adeno-assosiert viruspartikkel (rAAV-partikkel) for anvendelse i:

(a) en behandlingsfremgangsmåte, fremgangsmåten omfattende å forbedre rAAV-transduksjon av celler i sentralnervesystemet (CNS) til et individ sammenlignet med transduksjon av celler med en rAAV omfattende et kapsid av villtype, eller

25

(b) en behandlingsfremgangsmåte, fremgangsmåten omfattende å forbedre ekspresjon av en heterolog nukleinsyre i sentralnervesystemet (CNS) til et individ sammenlignet med nivået av ekspresjon av en heterolog nukleinsyre av en rAAV-partikkel omfattende et rAAV-kapsidprotein av villtype,

hvori fremgangsmåten omfatter å administrere en rekombinant adeno-assosiert viruspartikkel (rAAV-partikkel) til CNS-et til individet, hvori rAAV-partikkelen omfatter

30

a) et rAAV-kapsid omfattende AAV2-kapsidproteiner omfattende én eller flere aminosyresubstitusjoner i én eller flere posisjoner R484, R487, K527, K532, R585 og/eller R588, nummerering basert på VP1-nummerering av AAV2,

hvori den ene av flere aminosyresubstitusjoner er med en hydrofob aminosyrerest, og hvori den ene eller flere aminosyresubstitusjonene reduserer binding av rAAV-partikkelen

35

til et heparansulfatproteoglykan, og

b) en rAAV-vektor omfattende den heterologe nukleinsyren og minst én AAV-invertert terminal repetisjon.

- 10.** Sammensetning omfattende en rekombinant adeno-assosiert viruspartikkel (rAAV-partikkel) for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en lidelse i sentralnervesystemet (CNS) til et individ, hvori fremgangsmåten omfatter intrastrialt å administrere en effektiv mengde av sammensetningen til CNS-et til individet, hvori rAAV-partikkelen omfatter
- a) et rAAV-kapsid omfattende AAV2-kapsidproteiner omfattende én eller flere aminosyresubstitusjoner i én eller flere posisjoner R484, R487, K527, K532, R585 og/eller R588, nummerering basert på VP1-nummerering av AAV2, hvori den ene av flere aminosyresubstitusjoner er med en hydrofob aminosyrerest, og hvori den ene eller flere aminosyresubstitusjonene reduserer binding av rAAV-partikkelen til et heparansulfatproteoglykan, og
 - b) en rAAV-vektor omfattende en heterolog nukleinsyre og minst én AAV-terminal repetisjon.
- 11.** Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 10, hvori lidelsen i CNS-et er Huntingtons sykdom eller Parkinsons sykdom.
- 12.** Sett for anvendelse ved behandling av en sentralnervesystemlidelse (CNS) hos et individ, omfattende en sammensetning omfattende en rekombinant adeno-assosiert viruspartikkel (rAAV-partikkel), hvori rAAV-partikkelen omfatter
- a) et rAAV-kapsid omfattende AAV2-kapsidproteiner omfattende én eller flere aminosyresubstitusjoner i én eller flere posisjoner R484, R487, K527, K532, R585 og/eller R588, nummerering basert på VP1-nummerering av AAV2, hvori den ene av flere aminosyresubstitusjoner er med en hydrofob aminosyrerest, og hvori den ene eller flere aminosyresubstitusjonene reduserer binding av rAAV-partikkelen til et heparansulfatproteoglykan, og
 - b) en rAAV-vektor omfattende den heterologe nukleinsyren og minst én AAV-invertert terminal repetisjon;
- og hvori sammensetningen formuleres for intrastriatal levering.
- 13.** rAAV-partikkelen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, sammensetningen for anvendelse ifølge krav 10 eller 11, eller settet for anvendelse ifølge krav 12, hvori rAAV-partikkelen administreres på et enkelt sted.
- 14.** rAAV-partikkelen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 5–6, 8–9 og 13, sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3, 5–7, 10, 11 og 13, eller settet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4–7 og 12–13, hvori den ene eller flere aminosyresubstitusjonene reduserer binding av rAAV-

partikkelen til heparansulfatproteoglykanet med ca. minst 10 %, ca. minst 25 %, ca. minst 50 %, ca. minst 75 % eller ca. minst 100 %.

15. rAAV-partikkelen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 5-6, 8-9 og 13-14, sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3, 5-7, 10, 11 og 13-14, eller settet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4-7 og 12-14, hvori den ene eller flere aminosyresubstitusjonene omfatter substitusjon av en arginin- eller lysinrest med en alaninrest.

16. rAAV-partikkelen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 5-6, 8-9 og 13-15, sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3, 5-7, 10, 11 og 13-15, eller settet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4-7 og 12-15, hvori den ene eller flere aminosyresubstitusjonene omfatter substitusjoner i posisjonene R484 og R487 eller i posisjonene R585 og R588, nummerering basert på VP1 i AAV2.

17. rAAV-partikkelen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 5-6, 8-9 og 13-16, sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3, 5-7, 10, 11 og 13-16, eller settet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4-7 og 12-16, hvori AAV2-kapsidproteinene omfatter aminosyresubstitusjoner R585A og R588A, nummerering basert på VP1 av AAV2.

18. rAAV-partikkelen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 5-6, 8-9 og 13-17, sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3, 5-7, 10, 11 og 13-17, eller settet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4-7 og 12-17, hvori AAV2-kapsidproteinene omfatter aminosyresubstitusjon K532A, nummerering basert på VP1 av AAV2.

19. rAAV-partikkelen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 5-6, 8-9 og 13-18, sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3, 5-7, 10, 11 og 13-18, eller settet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4-7 og 12-18, hvori rAAV-partikkelen omfatter ett eller flere AAV2-kapsidproteiner som har minst ca. 90 %, minst ca. 91 %, minst ca. 92 %, minst ca. 93 %, minst ca. 94 %, minst ca. 95 %, minst ca. 96 %, minst ca. 97 %, minst ca. 98 %, minst ca. 99 % eller 100 % sekvensidentitet med SEQ ID NO: 2, 4 eller 6.

20. rAAV-partikkelen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 5-6, 8-9 og 13-19, sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3,

5-7, 10, 11 og 13-19, eller settet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4-7 og 12-19, hvori den heterologe nukleinsyren koder for et polypeptid valgt fra gruppen som består av en antioksidant, en nevrotrofisk faktor, en anti-apoptotisk faktor, en anti-angiogen faktor, og en anti-inflammatorisk faktor.

5

21. rAAV-partikkelen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 5-6, 8-9 og 13-19, sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3, 5-7, 10, 11 og 13-19, eller settet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4-7 og 12-19, hvori den heterologe nukleinsyren koder for en terapeutisk nukleinsyre.

10

22. rAAV-partikkelen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 5-6, 8-9 og 13-21, sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3, 5-7, 10, 11 og 13-21, eller settet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4-7 og 12-21, hvori rAAV-vektoren er en selvkomplementær rAAV-vektor.