



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3359564 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 31/14 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/42 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
C07K 16/08 (2006.01)
C07K 16/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.10.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.06.03
(86)	European Application Nr.	16779075.7
(86)	European Filing Date	2016.10.07
(87)	The European Application's Publication Date	2018.08.15
(30)	Priority	2015.10.07, WO, PCT/EP15/001970
(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 ; MD
(73)	Proprietor	Humabs Biomed SA, Via dei Gaggini, 3, 6500 Bellinzona, Sveits
(72)	Inventor	CORTI, Davide, Via dei Gaggini, 3, 6500 Bellinzona, Sveits
(74)	Agent or Attorney	ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTIBODIES THAT POTENTLY NEUTRALIZE HEPATITIS B VIRUS AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/076640 WO-A1-98/29442 WO-A1-2009/069917 WO-A1-2015/107126 WO-A1-2014/032176 WO-A1-97/40164

HEINER WEDEMEYER ET AL: "Update on the Management of HBV-HDV Coinfection", CURRENT HEPATITIS REPORTS, CURRENT SCIENCE INC, NEW YORK, vol. 11, no. 2, 25 March 2012 (2012-03-25) , pages 95-101, XP035063834, ISSN: 1541-0706, DOI: 10.1007/S11901-012-0129-3

FOROUGH GOLSAZ SHIRAZI ET AL: "Monoclonal antibodies to various epitopes of hepatitis B surface antigen inhibit hepatitis B virus infection", JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY, vol. 29, no. 5, 21 April 2014 (2014-04-21) , pages 1083-1091, XP055231723, AU ISSN: 0815-9319, DOI: 10.1111/jgh.12483

ZUBKIN M ET AL: "76 Strategy of vaccination against HBV-infection in hemodialysis patients with 'isolated' HBcAb", INTERNATIONAL JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, INTERNATIONAL SOCIETY FOR INFECTIOUS DISEASES, HAMILTON, CA, vol. 10, 1 January 2006 (2006-01-01), pages S42-S43, XP028032646, ISSN: 1201-9712, DOI: 10.1016/S1201-9712(06)80073-1 [retrieved on 2006-01-01]

TRAGGIAI E ET AL: "An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus", NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 10, no. 8, 11 July 2004 (2004-07-11), pages 871-875, XP002385893, ISSN: 1078-8956 cited in the application

QIU X ET AL: "IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION OF A C(K/R)TC MOTIF AS A COMMON EPITOPE PRESENT IN ALL SUBTYPES OF HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 156, no. 9, 1 May 1996 (1996-05-01), pages 3350-3356, XP002041204, ISSN: 0022-1767

C Sureau ET AL: "Production of infectious hepatitis delta virus in vitro and neutralization with antibodies directed against hepatitis B virus pre-S antigens", Journal of Virology, 1 February 1992 (1992-02-01), pages 1241-1245, XP055229681, UNITED STATES Retrieved from the Internet: URL:<http://jvi.asm.org/content/66/2/1241.full.pdf#page=1&view=FitH> [retrieved on 2015-11-19]

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. Isolert antistoff, eller antigenbindende fragment derav, som binder til den antigene sløyferegionen HBsAg og nøytraliserer infeksjon ved hepatitt-B-virus og hepatitt-delta-virus, der antistoffet eller det antigene bindingsfragmentet omfatter
5 CDRH1-, CDRH2- og CDRH3-aminosyresekvenser og CDRL1-, CDRL2- og CDRL3-aminosyresekvenser (i) ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 34-38 og 40, eller (ii) henholdsvis SEQ ID nr. 34-37, 39 og 40, eller (iii) henholdsvis SEQ ID nr. 34-38 og 58, eller (iv) ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 34-37, 39 og 58, eller (v) ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 34, 66, 36-38 og 40, eller (vi) ifølge henholdsvis SEQ ID
10 nr. 34, 66, 36-37, 39 og 40, eller (vii) ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 34, 66, 36-38 og 58, eller (viii) ifølge henholdsvis SEQ ID nr. 34, 66, 36-37, 39 og 58.
2. Antistoff ifølge krav 1, eller et antigenbindende fragment derav, der antistoffet eller det antigenbindende fragmentet omfatter en Fc-enhet, fortrinnsvis er
15 antistoffet, eller det antigenbindende fragmentet derav, av IgG-typen, mer foretrukket av IgG1-typen.
3. Antistoff ifølge krav 1 eller 2, eller et antigenbindende fragment derav, der antistoffet eller det antigenbindende fragmentet er et monoklonalt antistoff eller
20 monoklonalt antigenbindende fragment derav og/eller et humant antistoff eller humant antigenbindende fragment derav.
4. Antistoff, eller antigenbindende fragment derav, ifølge ethvert av kravene 1-3,
25 karakterisert ved at antistoffet eller det antigenbindende fragmentet omfatter (i) en tungkjede-variabelregion (VH)-aminosyresekvens som deler minst 95 % sekvensidentitet med SEQ ID nr. 41 eller 67, og (ii) en lett kjede-variabelregion (VL)-aminosyresekvens som deler minst 95 % sekvensidentitet med SEQ ID nr. 42, 59 eller 65.

5. Antistoff, eller antigenbindende fragment derav, ifølge krav 4,
karakterisert ved at antistoffet eller det antigenbindende fragmentet
omfatter en tungkjedevariabelregion (VH)-aminosyresekvens ifølge SEQ ID nr. 41
eller 67 og en lett kjedevariabelregion (VL)-aminosyresekvens ifølge SEQ ID nr. 42,
5 59 eller 65.
6. Antistoff, eller antigenbindende fragment derav, ifølge ethvert av de
foregående krav,
karakterisert ved at antistoffet, eller det antigenbindende fragmentet
10 derav, er et rensset antistoff, et enkeltkjedeantistoff, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv eller
scFv.
7. Antistoff, eller antigenbindende fragment derav, ifølge ethvert av de
foregående krav, for anvendelse som et medikament, fortrinnsvis for anvendelse i
15 profylaksen, behandlingen eller attenuasjon av hepatitt-B og/eller hepatitt-D.
8. Nukleinsyremolekyl, som omfatter et polynukleotid som koder for
antistoffet, eller det antigenbindende fragmentet derav, ifølge ethvert av de
foregående krav.
20
9. Nukleinsyremolekyl ifølge krav 8, der polynukleotidsekvensen omfatter eller
består av en nukleinsyresekvens som deler minst 80 %, fortrinnsvis minst 85 %, mer
foretrukket minst 90 %, enda mer foretrukket minst 95 % og spesielt foretrukket
minst 98 % eller 99 % sekvensidentitet med enhver av SEQ ID nr. 43-51, 60-64 og
25 68-78.
10. Vektor, som omfatter nukleinsyremolekyl ifølge krav 8 eller 9.
11. Celle, som uttrykker antistoff, eller antigenbindende fragment derav, ifølge
30 ethvert av kravene 1 til 6, eller som omfatter vektoren ifølge krav 10.

12. Farmasøytisk sammensetning som omfatter antistoff, eller antigenbindende fragment derav, ifølge ethvert av kravene 1 til 6, nukleinsyre ifølge krav 8 eller 9, vektor ifølge krav 10 og/eller celle ifølge krav 11, og eventuelt en farmasøytisk akseptabel eksipiens, fortynningsmiddel eller bærer.
13. Antistoff, eller antigenbindende fragment derav, ifølge ethvert av kravene 1 til 6, nukleinsyre ifølge krav 8 eller 9, vektor ifølge krav 10, celle ifølge krav 11 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12 for anvendelse i (i) profylakse, behandling eller attenuasjon av hepatitt-B og/eller hepatitt-D, eller i (ii) *in vitro*-diagnose av hepatitt-B og/eller hepatitt-D.
14. Antistoff, eller antigenbindende fragment derav, nukleinsyre, vektor, celle eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 13 i behandling eller attenuasjon av kronisk hepatitt-B.
15. Antistoff, eller antigenbindende fragment derav, nukleinsyre, vektor, celle eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 13 i forebygging av hepatitt-B-(re)infeksjon etter levertransplantasjon spesielt for hepatitt-B-indusert leversvikt.
16. Antistoff, eller antigenbindende fragment derav, nukleinsyre, vektor, celle eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 13 i forebygging av hepatitt-B i ikke-immuniserte individer eller i nyfødte.
17. Antistoff, eller antigenbindende fragment derav, nukleinsyre, vektor, celle eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 13 i profylakse av hepatitt-B i ikke-immuniserte individer eller i hemodialyserte pasienter.

18. Antistoff, eller antigenbindende fragment derav, nukleinsyre, vektor, celle eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 13 eller 14, der antistoffet, eller det antigenbindende fragmentet derav, nukleinsyren, vektoren, cellen eller den farmasøytiske sammensetningen blir administrert i kombinasjon med en polymeraseinhibitor, et interferon og/eller en sjekkpunkt-inhibitor, fortrinnsvis med en polymeraseinhibitor, slik som lamivudin.
19. Kombinasjon av
- (i) antistoff, eller antigenbindende fragment derav, ifølge ethvert av kravene 1 til 6, nukleinsyre ifølge krav 8 eller 9, vektor ifølge krav 10, celle ifølge krav 11 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, og
- (ii) en polymeraseinhibitor, et interferon og/eller en sjekkpunktinhibitor fortrinnsvis for anvendelse i profylakse, behandling eller attenuasjon av hepatitt-B og/eller hepatitt-D, spesielt for anvendelse i behandling eller attenuasjon av kronisk hepatitt-B og/eller kronisk hepatitt-D.
20. Sett, som omfatter
- (i) antistoff, eller antigenbindende fragment derav, ifølge ethvert av kravene 1 til 6, nukleinsyre ifølge krav 8 eller 9, vektor ifølge krav 10, celle ifølge krav 11 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, og
- (ii) en polymeraseinhibitor, et interferon og/eller en sjekkpunktinhibitor.
21. Anvendelse av antistoff, eller antigenbindende fragment derav, ifølge ethvert av kravene 1 til 6, nukleinsyre ifølge krav 8 eller 9, vektor ifølge krav 10, celle ifølge krav 11 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12 for overvåking av kvaliteten på anti-hepatitt-B- eller anti-hepatitt-D-vaksiner ved å sjekke *in vitro* at antigenet i nevnte vaksiner inneholder den spesifikke epitopen i den korrekte konformasjonen.

22. Anvendelse av antistoff, eller antigenbindende fragment derav, ifølge ethvert av kravene 1 til 6, nukleinsyre ifølge krav 8-9, vektor ifølge krav 10, celle ifølge krav 11 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12 i bestemmelse av hvorvidt en isolert blodprøve er infisert med hepatitt-B-virus og/eller hepatitt-delta-virus.