



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3371316 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/86 (2006.01)
A61K 39/29 (2006.01)
C12N 15/36 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.12.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.10.19
(86)	European Application Nr.	16791573.5
(86)	European Filing Date	2016.11.03
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.12
(30)	Priority	2015.11.04, US, 201562250639 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	Hookipa Biotech GmbH, Helmut-Qualtinger-Gasse 2, 1030 Wien, Østerrike
(72)	Inventor	MONATH, Thomas, 21 Finn Road, Harvard, Massachusetts 01451, USA COHEN, Katherine, Hermannsgasse 6/44, 1070 Wien, Østerrike BAUMGARTL-STRASSER, Vera, Süßfeldstrasse 46, 3002 Purkersdorf, Østerrike
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	VACCINES AGAINST HEPATITIS B VIRUS
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/125983 WO-A1-2009/083210 YUAN HONG ET AL: "Lentivector expressing HBsAg and immunoglobulin Fc fusion antigen induces potent immune responses and results in seroconversion in HBsAg transgenic mice", VACCINE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 29, no. 22, 8 March 2011 (2011-03-08) , pages 3909-3916, XP028204257, ISSN: 0264-410X, DOI: 10.1016/J.VACCINE.2011.03.025 [retrieved on 2011-03-11] K. KARWACZ ET AL: "Nonintegrating Lentivector Vaccines Stimulate Prolonged T-Cell and Antibody Responses and Are Effective in Tumor Therapy", JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 83, no. 7, 28 January 2009 (2009-01-28), pages 3094-3103, XP055052925, ISSN: 0022-538X, DOI: 10.1128/JVI.02519-08

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. Infeksiøs viral arenavirusvektor, hvori en åpen leseramme til et arenavirus fjernes og erstattes av en nukleotidsekvens valgt fra gruppen som består av:

- a. en nukleotidsekvens som koder for et HBV HBc-protein eller et antigenfragment derav;
- b. en nukleotidsekvens som koder for en fusjon av HBV HBs- og HBc-proteiner eller antigenfragmenter derav; og
- c. en nukleotidsekvens som koder for et HBV pre-S2/S-protein eller et antigenfragment derav;

hvor den virale vektoren er i stand til å fremkalle en T-cellerespons mot HBV HBc-proteinet, fusjonen av HBV HBs- og HBc-proteiner, HBV pre-S2/S-proteinet, eller et antigenfragment derav.

2. Den virale vektoren ifølge krav 1, hvori

(i) HBc-proteinet eller antigenfragmentet derav omfatter en aminosyresekvens som er 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % eller 100 % identisk med en aminosyresekvens kodet av nukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO: 2;

(ii) fusjonen av HBV HBs- og HBc-proteiner eller antigenfragmenter derav omfatter en aminosyresekvens som er 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % eller 100 % identisk med en aminosyresekvens kodet av nukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO: 3; eller

(iii) pre-S2/S-proteinet eller antigenfragmentet derav omfatter en aminosyresekvens som er 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % eller 100 % identisk med en aminosyresekvens kodet av nukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO: 1.

3. Den virale vektoren ifølge krav 1, omfattende minst to eller minst tre av:

- a. en nukleotidsekvens som koder for et HBV HBc-protein eller et antigenfragment derav;
- b. en nukleotidsekvens som koder for en fusjon av HBV HBs- og HBc-proteiner eller antigenfragmenter derav; og
- c. en nukleotidsekvens som koder for et HBV pre-S2/S-protein eller et antigenfragment derav;

eventuelt hvori ekspresjon av nukleotidsekvensene fremstiller et antigenproteinkompleks som fremkaller høyere titere av nøytraliserende antistoffer enn ekspresjon av proteinkomplekskomponentene individuelt.

4. Den virale vektoren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori arenaviruset er:

- (i) lymfatisk choriomeningittvirus;
- (ii) replikasjonsvekket og er konstruert til å inneholde et genom med evnen til å forsterke og uttrykke sin genetiske informasjon i infiserte celler, men ute av stand til å fremstille ytterligere infeksiose avkomspartikler i normale, ikke genetisk konstruerte celler;
- (iii) bi-segmentert og replikasjonsvekket; eller
- (iv) tri-segmentert og replikasjonskompetent.

5. Den virale vektoren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori den åpne leserammen som koder for glykoproteinet (GP) til arenaviruset er slettet eller funksjonelt inaktivert.

6. Den virale vektoren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori den genomiske informasjonen som koder for den infeksiose virale arenavirusvektoren avledes fra lymfatisk choriomeningittvirus eller Pichinde-virus, hvori det lymfatiske choriomeningittviruset eventuelt er klon 13-stammen til det lymfatiske choriomeningittviruset eller MP-stammen til det lymfatiske choriomeningittviruset.

7. Den virale vektoren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori den virale vektoren omfatter et genomisk segment, hvori det genomiske segmentet omfatter:

- (i) en nukleotidsekvens som er minst 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, minst 99 % eller 100 % identisk med sekvensen til nukleotidene 1639 til 3315 ifølge SEQ ID NO: 11 eller nukleotidene 1640 til 3316 ifølge SEQ ID NO: 12; eller
- (ii) en nukleotidsekvens som koder for et ekspresjonsprodukt hvis aminosyresekvens er minst 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, minst 99 % eller 100 % identisk med aminosyresekvensen kodet av nukleotidene 1639 til 3315 ifølge SEQ ID NO: 11 eller nukleotidene 1640 til 3316 ifølge SEQ ID NO: 12.

8. Den virale vektoren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori veksten eller infeksjonsevnen til arenaviruset ikke påvirkes av nukleotidsekvensen.

9. Den virale vektoren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori arenaviruset er en infeksjøs, replikasjonssvekket viral arenavirusvektor konstruert til å inneholde et genom med evnen til å forsterke og uttrykke sin genetiske informasjon i infiserte celler, men ute av stand til å fremstille ytterligere infeksiøse avkomspartikler i normale, ikke genetisk konstruerte celler, og hvori administrering av den virale arenavirusvektoren til et individ induserer en langvarig immunrespons mot HBV HBc-proteinet, fusjonen av HBV HBs- og HBc-proteiner, HBV pre-S2/S-proteinet, eller et antigenfragment derav, eventuelt hvori

- (i) den langvarige immunresponsen induserer en detekterbar antistofftiter mot HBV HBc-proteinet, fusjonen av HBV HBs- og HBc-proteiner, HBV pre-S2/S-proteinet, eller et antigenfragment derav; eller
- (ii) den langvarige immunresponsen induserer en detekterbar antistofftiter mot HBV HBc-proteinet, fusjonen av HBV HBs- og HBc-proteiner, HBV pre-S2/S-proteinet, eller et antigenfragment derav for minst et minimum på 4 uker;

eventuelt hvori den langvarige immunresponsen øker antistofftiteren mot HBV HBc-proteinet, fusjonen av HBV HBs- og HBc-proteiner, HBV pre-S2/S-proteinet,

eller et antigenfragment derav med minst 100 %, minst 200 %, minst 300 %, minst 400 %, minst 500 % eller minst 1000 %.

10. Farmasøytisk sammensetning, immunogen sammensetning eller vaksine omfattende den virale vektoren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

11. Viral vektor som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller en farmasøytisk sammensetning, immunogen sammensetning eller vaksine som definert i krav 10, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle eller forebygge en hepatitt B-virusinfeksjon i en pasient.

12. Isolert nukleinsyre, hvori nukleinsyren omfatter et genomisk segment fra et arenavirus, hvori én åpen leseramme for det genomiske segmentet er slettet eller funksjonelt inaktivert og hvori det genomiske segmentet omfatter én eller flere av:

- a. en nukleotidsekvens som koder for et HBV HBC-protein eller et antigenfragment derav;
- b. en nukleotidsekvens som koder for en fusjon av HBV HBs- og HBC-proteiner eller antigenfragmenter derav; eller
- c. en nukleotidsekvens som koder for et HBV pre-S2/S-protein eller et antigenfragment derav;

hvori en viral vektor omfattende det genomiske arenavirussegmentet er i stand til å fremkalle en T-cellerespons mot HBV HBC-proteinet, fusjonen av HBV HBs- og HBC-proteiner, HBV pre-S2/S-proteinet, eller et antigenfragment derav; eventuelt hvori det genomiske segmentet er det korte segmentet, hvori den åpne leserammen som koder for glykoproteinet (GP) slettes.

13. cDNA av det genomiske arenavirussegmentet som definert i krav 12.

14. *In vitro*-fremgangsmåte for å generere en infeksøs, replikasjonssvekket viral arenavirusvektor omfattende:

- a. å transfektere i en vertscelle cDNA-et ifølge krav 13;
- b. å holde vertscellen under forhold egnet for virusdannelse; og

c. å høste den infeksijøse, replikasjønssvekkede virale arenavirusvektoren; hvori vertscellen uttrykker den åpne leserammen for det genomiske segmentet som er slettet eller funksjonelt inaktivert; eventuelt hvori fremgangsmåten videre omfatter i trinn a. transfeksjon inn i vertscellen: et cDNA av et andre genomisk arenavirussegment, en nukleinsyre omfattende L-protein ORF-en, og/eller en nukleinsyre omfattende NP ORF-en.

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende en første infeksijøs, replikasjønssvekket viral arenavirusvektor konstruert til å inneholde et genom med evnen til å forsterke og uttrykke dets genetiske informasjon i infiserte celler, men ute av stand til å fremstille ytterligere infeksijøse avkomspartikler i normale, ikke genetisk konstruerte celler, hvori én åpen leseramme for et arenavirus fjernes og erstattes av en første nukleotidsekvens valgt fra gruppen som består av:

- a. en nukleotidsekvens som koder for et HBV HBc-protein eller et antigenfragment derav;
- b. en nukleotidsekvens som koder for en fusjon av HBV HBs- og HBc-proteiner eller antigenfragmenter derav; og
- c. en nukleotidsekvens som koder for et HBV pre-S2/S-protein eller et antigenfragment derav;

og en andre infeksijøs, replikasjønssvekket viral arenavirusvektor konstruert for å inneholde et genom med evnen til å forsterke og uttrykke sin genetiske informasjon i infiserte celler, men ute av stand til å fremstille ytterligere infeksijøse avkomspartikler i normale, ikke genetisk konstruerte celler, hvori én åpen leseramme for et arenavirus fjernes og erstattes av en andre nukleotidsekvens valgt fra gruppen som består av:

- a. en nukleotidsekvens som koder for et HBV HBc-protein eller et antigenfragment derav;
- b. en nukleotidsekvens som koder for en fusjon av HBV HBs- og HBc-proteiner eller antigenfragmenter derav; og
- c. en nukleotidsekvens som koder for et HBV pre-S2/S-protein eller et antigenfragment derav;

hvori den første og den andre nukleotidsekvensen er forskjellig; hvori den første virale vektoren og den andre virale vektoren er i stand til å fremkalle en T-

cellerespons mot HBV HBc-proteinet, fusjonen av HBV HBs- og HBc-proteiner, HBV pre-S2/S-proteinet eller et antigenfragment derav.

16. Den virale vektoren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller den farmasøytiske sammensetningen, den immunogene sammensetningen eller vaksinen ifølge krav 10, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 15, hvori den virale vektoren, den farmasøytiske sammensetningen, den immunogene sammensetningen eller vaksinen er egnet for intramuskulær administrering eller intravenøs administrering.