



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3529360 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/713 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.08.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.04.17
(86)	European Application Nr.	17800976.7
(86)	European Filing Date	2017.10.18
(87)	The European Application's Publication Date	2019.08.28
(30)	Priority	2016.10.18, US, 201662409816 P 2016.11.14, US, 201662422028 P 2017.03.16, US, 201762472525 P 2017.08.25, US, 201762550426 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	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits
(72)	Inventor	WIJNGAARD, Peter, Livingston New Jersey 07039 USA c/o The Medicines Company 8 Sylvan Way, Parsippany NJ 07054, USA KALLEND, David, Wollerau Kanton Schwyz 88321 Switzerland c/o The Medicines Company 8 Sylvan Way, Parsippany NJ 07054, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **METHODS FOR PREVENTING CARDIOVASCULAR EVENTS THROUGH PROPROTEIN
CONVERTASE SUBTILISIN KEXIN 9 (PCSK9) PROTEIN REDUCTION**

(56) References
Cited: WO-A1-2014/089313
LADEIRAS-LOPES RICARDO ET AL: "Atherosclerosis: Recent trials, new targets and future
directions", INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL,
vol. 192, 8 May 2015 (2015-05-08), pages 72-81, XP029174409, ISSN: 0167-5273, DOI:
10.1016/J.IJCARD.2015.05.013
JAMES M. MCKENNEY: "Understanding PCSK9 and anti-PCSK9 therapies", JOURNAL OF
CLINICAL LIPIDOLOGY, vol. 9, no. 2, 1 March 2015 (2015-03-01), pages 170-186,
XP055437114, US ISSN: 1933-2874, DOI: 10.1016/j.jacl.2015.01.001

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/>

FREMGANGSMÅTE FOR FOREBYGGING AV KARDIOVASKULÆRE HENDELSER VED PROTEINREDUKSJON AV PROPROTEIN-KONVERTASE-SUBTILISIN-KEXIN 9 (PCSK9)

5 Patentkrav

1. Interfererende ribonukleinsyre (RNAi)-middel for anvendelse i (i) behandlingen av en aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (ASCVD), en ASCVD-risikoekvivalent, en forhøyet risiko for kardiovaskulær sykdom (CVD), heterozygotisk familiær hyperkolesterolemi eller
10 homozygotisk familiær hyperkolesterolemi hos et subjekt, eller (ii) forebyggingen av en kardiovaskulær hendelse, eller forebyggingen av utviklingen av en ASCVD hos et subjekt; hvor RNAi-middelet er en dobbeltstrenget ribonukleinsyre som omfatter en sense-streng og en antisense-streng som tildanner en dobbeltstrenget region, idet antisense-strengen omfatter nukleotidsekvensen av SEQ ID NO: 3, og sense-strengen omfatter nukleotidsekvensen av
15 SEQ ID NO: 4, hvor SEQ ID NO: 3 er 5'-asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa-3', hvor a, g, c og u er henholdsvis 2'-O-metyl (2'-OMe)-A, -G, -C og -U; Af, Gf, Cf og Uf er henholdsvis 2'-fluor-A, -G, -C og -U; og s er en fosfortioatbinding, og SEQ ID NO: 4 er 5'-csusagacCfuGfudTuugcuuuugu-3', hvor a, g, c og u er henholdsvis 2'-O-metyl (2'-OMe)-A, -G, -C og -U; Af, Gf, Cf og Uf er henholdsvis 2'-fluor-A, -G, -C og -U; dT er 2'-
20 deoksytymidin; og s er en fosfortioatbinding, og hvor den dobbeltstrengede ribonukleinsyre har en kovalent festet treantenne-GalNAc-ligand; og hvor RNAi-middelet skal administreres som en subkutan injeksjon i et doseringsregime som omfatter en lastefase etterfulgt av en vedlikeholdsfase, hvor lastefasen omfatter å administrere RNAi-middelet som i det minste to doser adskilt av et tidsintervall, hvor
25 tidsintervallet er cirka 90 dager.

2. RNAi-middel for anvendelse ifølge krav 1, hvor anvendelsen er for behandlingen av aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (ASCVD), en ASCVD-risikoekvivalent, en forhøyet risiko for kardiovaskulær sykdom, heterozygotisk familiær hyperkolesterolemi eller
30 homozygotisk familiær hyperkolesterolemi, ved å senke nivået av low-density-lipoprotein-cholesterol (LDL-C).

3529360

2

3. RNAi-middel for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor anvendelsen er for behandlingen av ASCVD eller heterozygotisk familiær hyperkolesterolemi.
4. RNAi-middel for anvendelse ifølge krav 1, hvor den kardiovaskulære hendelse velges
5 blant ikke-dødelig myokardinfarkt, alvorlig tilbakevendende iskemi, slaganfall og symptomatisk lungeembolisme.
5. RNAi-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor subjektet er på en diett.
10
6. RNAi-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor subjektet er under behandling med en lipidsenkende bakgrunnsterapi.
7. RNAi-middel for anvendelse ifølge krav 6, hvor den lipidsenkende bakgrunnsterapi er en
15 maksimalt tolerert statinterapi.
8. RNAi-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor subjektet er et voksent menneske.
- 20 9. RNAi-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor subjektet behøver ytterligere senking av LDL-C.
10. RNAi-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor administrasjonen av RNAi-middelet til subjektet reduserer nivået av LDL-C med mer enn
25 cirka 20 % sammenlignet med et utgangs-LDL-C-nivå.
11. RNAi-middel for anvendelse ifølge krav 10, hvor reduksjonen i nivået av LDL-C på mer enn cirka 20 % sammenlignet med utgangsnivået opprettholdes i 15 dager eller mer etter at RNAi-middelet er administrert.
30
12. RNAi-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor de i det minste to doser som administreres i lastefasen, hver omfatter 100 mg til 500 mg av RNAi-middelet.

3529360

3

13. RNAi-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor de i det minste to doser som administreres i lastefasen, hver omfatter 250 mg til 350 mg av RNAi-middelet.

5

14. RNAi-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvor de i det minste to doser som administreres i lastefasen, hver omfatter cirka 300 mg av RNAi-middelet.

10 **15.** RNAi-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, hvor vedlikeholdsfasen omfatter å administrere RNAi-middelet som i det minste to doser adskilt av et regelmessig tidsintervall, hvor det regelmessige tidsintervall er mellom 3 og 9 måneder.

15 **16.** RNAi-middel for anvendelse ifølge krav 15, hvor det regelmessige tidsintervall som adskiller de i det minste to doser som administreres i vedlikeholdsfasen, er cirka 6 måneder.

17. RNAi-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15-16, hvor de i det minste to doser som administreres i vedlikeholdsfasen, hver omfatter 100 mg til 500 mg av RNAi-middelet.

20

18. RNAi-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15-17, hvor de i det minste to doser som administreres i vedlikeholdsfasen, hver omfatter 250 mg til 350 mg av RNAi-middelet.

25 **19.** RNAi-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15-18, hvor de i det minste to doser som administreres i vedlikeholdsfasen, hver omfatter cirka 300 mg av RNAi-middelet.

30 **20.** RNAi-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-19, hvor den dobbeltstrengede ribonukleinsyre omfatter en ligand som er et N-acetylgalaktosamin (GalNAc)-derivat, som er konjugert til 3'-enden av sense-strengen av den dobbeltstrengede ribonukleinsyre.

3529360

4

21. RNAi-middel for anvendelse ifølge krav 20, hvor RNAi-middelet er som fremstilt i det følgende skjema:



- 5 **22.** RNAi-middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-21, hvor RNAi-middelet er formulert i en egnet farmasøytisk formulering ved cirka 200 mg/ml, slik at administrasjon av cirka 1,5 ml av formuleringen til et subjekt tilveiebringer en fast dose på 300 mg av RNAi-middelet.