



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3620174 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 39/295 (2006.01) A61K 39/29 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)

A61K 39/12 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)

A61K 39/125 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.05.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.01.19
(86)	European Application Nr.	19195692.9
(86)	European Filing Date	2019.09.05
(87)	The European Application's Publication Date	2020.03.11
(30)	Priority	2018.09.05, EP, 18192701 2018.09.05, EP, 18192800 2018.09.05, EP, 18192711 2018.09.05, EP, 18192814 2018.09.05, EP, 18192717 2019.01.29, EP, 19154334 2018.09.05, EP, 18192776 2019.03.07, EP, 19161184 2018.09.05, EP, 18192787 2019.03.07, US, 201916295611 2018.09.05, EP, 18192793
(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	Takeda Vaccines, Inc., 75 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	WALLACE, Derek, 20 Adams street, Brookline, MA 02446, USA LEFEVRE, Inge, Geissacher 6A, 8126 Zumikon, Sveits
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **DENGUE VACCINE UNIT DOSE AND ADMINISTRATION THEREOF**

(56) References
Cited:

WO-A1-2014/093182

WO-A1-2017/179017

SHIBADAS BISWAL ET AL: "Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 381, no. 21, 21 November 2019 (2019-11-21), pages 2009-2019, XP055770234, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1903869

JORGE E. OSORIO ET AL: "A recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate based on a dengue virus serotype 2 backbone", EXPERT REVIEW OF VACCINES, vol. 15, no. 4, 2 April 2016 (2016-04-02), pages 497-508, XP055517022, GB ISSN: 1476-0584, DOI: 10.1586/14760584.2016.1128328

ANNELIES WILDER-SMITH ET AL: "Age specific differences in efficacy and safety for the CYD-tetravalent dengue vaccine", EXPERT REVIEW OF VACCINES, vol. 15, no. 4, 2 April 2016 (2016-04-02), pages 437-441, XP055517063, GB ISSN: 1476-0584, DOI: 10.1586/14760584.2016.1143366

- JOSEPH N. BREWOO ET AL: "Immunogenicity and efficacy of chimeric dengue vaccine (DENVax) formulations in interferon-deficient AG129 mice", *VACCINE*, vol. 30, no. 8, 1 February 2012 (2012-02-01), pages 1513-1520, XP055046377, ISSN: 0264-410X, DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.11.072
- RAFAEL DE LA BARRERA ET AL: "Comparative Evaluation of Three Assays for Measurement of Dengue Virus Neutralizing Antibodies", *AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE & HYGIENE.*, vol. 79, no. 1, 1 July 2008 (2008-07-01), pages 115-122, XP055519531, US ISSN: 0002-9637, DOI: 10.4269/ajtmh.2008.79.115
- SÁEZ-LLORENS XAVIER ET AL: "Safety and immunogenicity of one versus two doses of Takeda's tetravalent dengue vaccine in children in Asia and Latin America: interim results from a phase 2, randomised, placebo-controlled study", *LANCET INFECTIOUS DISEASES*, ELSEVIER LTD, US, vol. 17, no. 6, 30 March 2017 (2017-03-30), pages 615-625, XP085037411, ISSN: 1473-3099, DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30166-4
- JOSILENE RAMOS PINHEIRO-MICHELSSEN ET AL: "Anti-dengue Vaccines: From Development to Clinical Trials", *FRONTIERS IN IMMUNOLOGY*, vol. 11, 18 June 2020 (2020-06-18), XP055770220, DOI: 10.3389/fimmu.2020.01252
- RICHARD RUPP ET AL: "Safety and immunogenicity of different doses and schedules of a live attenuated tetravalent dengue vaccine (TDV) in healthy adults: A Phase 1b randomized study", *VACCINE*, vol. 33, no. 46, 1 November 2015 (2015-11-01), pages 6351-6359, XP055517032, AMSTERDAM, NL ISSN: 0264-410X, DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.09.008
- JOHN T. ROEHRIG ET AL: "Guidelines for Plaque-Reduction Neutralization Testing of Human Antibodies to Dengue Viruses", *VIRAL IMMUNOLOGY.*, vol. 21, no. 2, 1 June 2008 (2008-06-01), pages 123-132, XP055549641, US ISSN: 0882-8245, DOI: 10.1089/vim.2008.0007
- SARAH L. GEORGE ET AL: "Safety and Immunogenicity of a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Flavivirus-Naive Adults: A Randomized, Double-Blinded Phase 1 Clinical Trial", *JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES*, JID, vol. 212, no. 7, 19 March 2015 (2015-03-19), pages 1032-1041, XP055517050, US ISSN: 0022-1899, DOI: 10.1093/infdis/jiv179
- ANAND PRAKASH DUBEY ET AL: "Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in healthy adults in India: A randomized, observer-blind, placebo-controlled phase II trial", *HUMAN VACCINES AND IMMUNOTHERAPEUTICS*, vol. 12, no. 2, 20 August 2015 (2015-08-20), pages 512-518, XP055517055, US ISSN: 2164-5515, DOI: 10.1080/21645515.2015.1076598
- Anonymous: "Guidelines for plaque reduction neutralization testing of human antibodies to dengue viruses", *Immunization, Vaccines and Biologicals*, 21 September 2007 (2007-09-21), pages 1-36, XP055519586, Retrieved from the Internet: URL:http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69687/who_ivb_07.07_eng.pdf;jsessionid=E54172674C933124415AFC5BB972E6B9?sequence=1 [retrieved on 2018-10-29]
- KING GAIL E ET AL: "Simultaneous administration of childhood vaccines: An important public health policy that is safe and efficacious", *PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURN*, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, US, vol. 13, no. 5, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 394-407, XP009134534, ISSN: 0891-3668, DOI: 10.1097/00006454-199405000-00012
- OLE WICHMANN ET AL: "Live-attenuated tetravalent dengue vaccines: The needs and challenges of post-licensure evaluation of vaccine safety and effectiveness", *VACCINE*, vol. 35, no. 42, 1 October 2017 (2017-10-01), pages 5535-5542, XP055517017, AMSTERDAM, NL ISSN: 0264-410X, DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.08.066
- CHOKEPHAIBULKIT KULKANYA: "COMBINATION VACCINES", *CHOT MAI HET THANG PHAET - JOURNAL OF THE MEDICAL ASSOCIATION OF THAI*, MEDICAL ASSOCIATION OF THAILAND, TH, vol. 85, no. SUPPL. 2, 1 August 2002 (2002-08-01), pages S694-S699, XP009081511, ISSN: 0125-2208
- CHUKIAT SIRIVICHAYAKUL ET AL: "Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Healthy Children and Adults in Dengue-Endemic Regions: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Study", *JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES*, JID, vol. 213, no. 10, 23 December 2015 (2015-12-23), pages 1562-1572, XP055517053, US ISSN: 0022-1899, DOI: 10.1093/infdis/jiv762
- TATYANA M. TIMIRYASOVA ET AL: "Optimization and Validation of a Plaque Reduction Neutralization Test for the Detection of Neutralizing Antibodies to Four Serotypes of Dengue Virus Used in Support of Dengue Vaccine Development", *AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE & HYGIENE.*, vol. 88, no. 5, 1 May 2013 (2013-05-01), pages 962-970,

XP055519583, US ISSN: 0002-9637, DOI: 10.4269/ajtmh.12-0461

JORGE E OSORIO ET AL: "Safety and immunogenicity of a recombinant live attenuated tetravalent dengue vaccine (DENVax) in flavivirus-naïve healthy adults in Colombia: a randomised, placebo-controlled, phase 1 study", LANCET INFECTIOUS DISEASES, vol. 14, no. 9, 1 September 2014 (2014-09-01), pages 830-838, XP055517052, US ISSN: 1473-3099, DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70811-4

JORGE E OSORIO ET AL: "Development of DENVax: A chimeric dengue-2 PDK-53-based tetravalent vaccine for protection against dengue fever", VACCINE, vol. 29, no. 42, 11 July 2011 (2011-07-11) , pages 7251-7260, XP028285284, ISSN: 0264-410X, DOI: 10.1016/J.VACCINE.2011.07.020 [retrieved on 2011-07-11]

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. En enhetsdose av en dengue-vaksinesammensetning som omfatter:

en tetravalent virussammensetning som inkluderer fire levende svekkede dengue-virusserotyper hvori enhetsdosen lyofiliseres og ved rekonstituering med 0,5 ml av et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel omfatter:

- (i) en kimær dengue-serotype 2/1-stamme, i en konsentrasjon på minst 3,3 log₁₀ pfu/0,5 ml,
- (ii) en dengue-serotype 2-stamme, i en konsentrasjon på minst 2,7 log₁₀ pfu/0,5 ml,
- (iii) en kimær dengue-serotype 2/3-stamme, i en konsentrasjon på minst 4,0 log₁₀ pfu/0,5 ml, og
- (iv) en kimær dengue-serotype 2/4-stamme, i en konsentrasjon på minst 4,5 log₁₀ pfu/0,5 ml, hvori

ved nevnte rekonstituering med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel (i), (ii), (iii) og (iv) gi en total konsentrasjon på pfu/0,5 ml og basert på nevnte totale konsentrasjon på pfu/0,5 ml

konsentrasjonen av (i) i pfu/0,5 ml er minst 1%,
 konsentrasjonen av (ii) i pfu/0,5 ml er mindre enn 10%,
 konsentrasjonen av (iii) i pfu/0,5 ml er minst 10%, og
 konsentrasjonen av (iv) i pfu/0,5 ml er minst 50%,

hvori dengue serotype 2-stammen er avledet fra villtypevirusstammen DEN-2 16681 og skiller i minst tre nukleotider fra villtypen som følger:

- a) 5'-ikke-kodende region (NCR)-57 (nt-57 C-til-T)
- b) NS1-53 Gly-til-Asp (nt-2579 G-til-A)
- c) NS3-250 Glu-til-Val (nt-5270 A-til-T); og

hvori de tre kimære dengue-stammene er avledet fra serotype 2-stammen ved å erstatte de strukturelle proteinene prM og E fra serotype 2-stammen med de tilsvarende strukturelle proteinene fra de andre dengue-serotypene, noe som resulterer i følgende kimære dengue-stammer:

- en DENV-2/1 kimær,
- en DENV-2/3 kimær og
- en DENV-2/4 kimær.

2. Enhetsdosen ifølge krav 1, hvori basert på den totale konsentrasjonen av pfu/0,5 ml, er konsentrasjonen av (iii) i pfu/0,5 ml minst 12%, eller minst 14%, eller minst 16%, eller minst 18%.

3. Enhetsdosen ifølge krav 1 eller 2, hvori enhetsdosen omfatter:

- (i) den kimære dengue-serotype 2/1-stammen i en konsentrasjon på minst 3,3 log₁₀ pfu/0,5 ml til 3,8 log₁₀ pfu/0,5 ml,
- (ii) dengue serotype 2-stammen i en konsentrasjon på minst 2,7 log₁₀ pfu/0,5 ml,
- (iii) den kimære dengue-serotype 2/3-stammen i en konsentrasjon på minst 4,0 log₁₀ pfu/0,5 ml, og

(iv) den kimære dengue-serotype 2/4-stammen i en konsentrasjon på minst 4,5 log₁₀ pfu/0,5 ml eller minst 4,6 log₁₀ pfu/0,5 ml til valgfritt 6,2 log₁₀ pfu/0,5 ml.

4. Tetravalent dengue-virussammensetning inkludert fire levende svekkede dengue-virusstammer som representerer serotype 1, serotype 2, serotype 3 og serotype 4 for bruk i en fremgangsmåte for å forhindre dengue-sykdom hos et individ i alderen 4 til 16 år hvor fremgangsmåten omfatter en primærvaksinasjon med kun to administreringer av en enhetsdose som omfatter trinnene:

å administrere en første enhetsdose av den tetravalente dengue-virussammensetningen til individet, og
 å administrere en andre enhetsdose av den tetravalente dengue-virussammensetningen til individet innen 3 måneder etter administrering av den første enhetsdosen, hvori

den tetravalente dengue-virussammensetningen er i form av den lyofiliserte enhetsdosen som ved rekonstituering med 0,5 ml av et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel omfatter:

- (i) en kimær dengue-serotype 2/1-stamme, i en konsentrasjon på minst 3,3 log₁₀ pfu/0,5 ml,
- (ii) en dengue-serotype 2-stamme, i en konsentrasjon på minst 2,7 log₁₀ pfu/0,5 ml,
- (iii) en kimær dengue-serotype 2/3-stamme, i en konsentrasjon på minst 4,0 log₁₀ pfu/0,5 ml, og
- (iv) en kimær dengue-serotype 2/4-stamme, i en konsentrasjon på minst 4,5 log₁₀ pfu/0,5 ml, hvori

ved nevnte rekonstituering med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel (i), (ii), (iii) og (iv) gi en total konsentrasjon på pfu/0,5 ml og basert på nevnte totale konsentrasjon på pfu/0,5 ml

konsentrasjonen av (i) i pfu/0,5 ml er minst 1%,
 konsentrasjonen av (ii) i pfu/0,5 ml er mindre enn 10%,
 konsentrasjonen av (iii) i pfu/0,5 ml er minst 10%, og
 konsentrasjonen av (iv) i pfu/0,5 ml er minst 50%,

og

hvori dengue serotype 2-stammen er avledet fra villtypevirusstammen DEN-2 16681 og skiller seg i minst tre nukleotider fra villtypen som følger:

- a) 5'-ikke-kodende region (NCR)-57 (nt-57 C-til-T)
- b) NS1-53 Gly-til-Asp (nt-2579 G-til-A)
- c) NS3-250 Glu-til-Val (nt-5270 A-til-T); og

hvori de tre kimære dengue-stammene er avledet fra serotype 2-stammen ved å erstatte de strukturelle proteinene prM og E fra serotype 2-stammen med de tilsvarende strukturelle proteinene fra de andre dengue-serotypene, noe som resulterer i følgende kimære dengue-stammer:

- en DENV-2/1 kimær,
- en DENV-2/3 kimær og
- en DENV-2/4 kimær.

5. Tetravalent dengue-virussammensetning for bruk ifølge krav 4, hvori fremgangsmåten ikke inkluderer et trinn for å bestemme om det var en tidligere dengue-

infeksjon i individet før administrering av enhetsdosen eller hvori serostatusen til individet er ukjent før administrering av enhetsdose.

6. Tetravalent dengue-virussammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 4 eller 5, hvori fremgangsmåten ikke inkluderer et trinn for å bestemme hvorvidt det var en tidligere dengue-infeksjon hos individene på noe tidspunkt før, under eller etter administreringstrinnene eller hvori pasientens serostatus er ukjent på noe tidspunkt før, under eller etter administreringstrinnene.

7. Tetravalent dengue-virussammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 4 eller 6, hvori fremgangsmåten ikke inkluderer aktiv overvåking av individet etter administrering av første- og andreenhetsdosen med hensyn til febril sykdom, fortrinnsvis feber ≥ 38 °C på 2 eller 3 påfølgende dager.

8. Tetravalent dengue-virussammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 4 eller 6, hvori fremgangsmåten ikke inkluderer etter administrering av den første og andre enhetsdosen en vaksine-immunogenisitetsanalyse inkludert GMT-er for dengue-nøytraliserende antistoffer.

9. Tetravalent dengue-virussammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 4 eller 6, hvori fremgangsmåten ikke inkluderer en reaktogenisitetsanalyse relatert til oppførte lokale og/eller systemiske uønskede hendelser.

10. Tetravalent dengue-virussammensetning for bruk ifølge krav 4, hvori fremgangsmåten omfatter en primærvaksinasjon bestående av trinnene:

- (A) velge et individ for administrering av enhetsdosene av den tetravalente dengue-virussammensetningen med behov for beskyttelse mot dengue-infeksjon uten å fastslå om det var en tidligere dengue-infeksjon, og
- (B) administrere en første enhetsdose av den tetravalente dengue-virussammensetningen til individet, og
- (C) administrering av en andre enhetsdose av den tetravalente dengue-virussammensetningen til individet innen 3 måneder etter administrering av den første enhetsdosen.

11. Tetravalent dengue-virussammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 4 til 10, hvori dengue-sykdommen skyldes en dengue-serotype 2, og/eller på grunn av en dengue-serotype 1.

12. Tetravalent dengue-virussammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 4 til 11, hvori individet er 4 til 5 år, 6 til 11 år eller 12 til 16 år, eller 6 til 16 år eller 9 år av alder.

13. Tetravalent dengue-virussammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 4 til 12, hvori basert på den totale konsentrasjonen av pfu/0,5 ml, er konsentrasjonen av (iii) i pfu/0,5 ml minst 12%, eller minst 14%, eller minst 16%, eller minst 18%.