



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3717636 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 7/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 35/76 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.07.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.03.08
(86)	European Application Nr.	18881166.5
(86)	European Filing Date	2018.11.26
(87)	The European Application's Publication Date	2020.10.07
(30)	Priority	2017.11.27, US, 201762590976 P 2018.04.30, US, 201862664726 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	4D Molecular Therapeutics Inc., 5980 Horton Street Suite 460, Emeryville, CA 94608, USA
(72)	Inventor	KIRN, David, 5980 Horton Street Suite 460, Emeryville, California 94608, USA KOTTERMAN, Melissa, 5980 Horton Street Suite 460, Emeryville, California 94608, USA SCHAFFER, David, 5980 Horton Street Suite 460, Emeryville, California 94608, USA SZYMANSKI, Paul, 5980 Horton Street Suite 460, Emeryville, California 94608, USA FRANCIS, Peter, 5980 Horton Street Suite 460, Emeryville, California 94608, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	ADENO-ASSOCIATED VIRUS VARIANT CAPSIDS AND USE FOR INHIBITING ANGIOGENESIS
(56)	References Cited:	WO-A2-2017/197355 WO-A2-2017/218974 US-A1- 2013 078 249 US-A1- 2014 213 769 MOORE N A ET AL: "Gene therapy for age-related macular degeneration", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, vol. 17, no. 10, 20 July 2017 (2017-07-20) , pages 1235-1244, XP055404429, ISSN: 1471-2598, DOI: 10.1080/14712598.2017.1356817

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. Rekombinant adenoassosiert virus-virion (rAAV), som omfatter (a) et variant adenoassosiert virus-kapsidprotein (AAV) som omfatter en peptidinsersjon i kapsidproteinets GH-sløyfe i forhold til et korresponderende foreldre-AAV-
- 5 kapsidprotein, hvori peptidinsersjonen omfatter aminosyresekvensen ISDQTKH (SEQ ID NO:14), og (b) en heterolog nukleinsyre, som omfatter en nukleotidsekvens som koder for et polypeptid som inhiberer aktiviteten til vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF), hvori nukleotidsekvensen er valgt fra gruppen bestående av:
- 10 (i) nukleotidsekvensen angitt som SEQ ID NO:65 (aflibercept),
(ii) nukleotider 79–1377 i SEQ ID NO:65, og
(iii) en nukleotidsekvens som er minst 98 % identisk med (i), og som koder for aminosyresekvensen angitt som SEQ ID NO:66, eller en nukleotidsekvens som er minst 98 % identisk med (ii), og som koder for aminosyresekvensen av aminosyrer 27–458 i SEQ ID NO:66.
- 15
2. rAAV-virionet ifølge krav 1, hvori peptidinsersjonen er 10 eller 11 aminosyrer i lengde og omfatter aminosyresekvensen $Y_1Y_2ISDQTKHY_3$, hvori hver av Y_1 – Y_3 er uavhengig valgt fra Ala, Leu, Gly, Ser, Thr og Pro, foretrukket hvori
- 20 insersjonspeptidet er LAISDQTKHA (SEQ ID NO:28).
3. rAAV-virionet ifølge krav 1 eller 2, hvori insersjonsstedet er mellom aminosyrer som korresponderer med aminosyrer 587 og 588 i VP1 av AAV2 (SEQ ID NO:2) eller den korresponderende posisjonen i kapsidproteinets av en annen AAV-serotype.
- 25
4. rAAV-virionet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori kapsidproteinets omfatter en P34A-aminosyresubstitusjon i forhold til VP1-kapsidet av AAV2 (SEQ ID NO:2).
- 30
5. rAAV-virionet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori kapsidproteinets omfatter (i) aminosyresekvensen ISDQTKH (SEQ ID NO:14) og (ii) en P34A-aminosyresubstitusjon, og er minst 90 % identisk, minst 95 % identisk eller minst 99 % identisk med sekvensen angitt som SEQ ID NO:42.

- 6.** rAAV-virionet ifølge krav 5, hvori kapsidproteinet består av eller omfatter aminosyresekvensen angitt som SEQ ID NO:42.
- 7.** rAAV-virionet ifølge krav 6, hvori nukleotidsekvensen er minst 99 % identisk med hele lengden av sekvensen angitt som SEQ ID NO:65 (aflibercept) eller med nukleotider 79–1377 i SEQ ID NO:65 og koder for aminosyresekvensen angitt som SEQ ID NO:66 eller koder for aminosyresekvensen av aminosyrer 27–458 i SEQ ID NO:66.
- 8.** rAAV-virionet ifølge krav 7, hvori nukleotidsekvensen er 100 % identisk med hele lengden av sekvensen angitt som SEQ ID NO:65 eller med nukleotider 79–1377 i SEQ ID NO:65 og koder for aminosyresekvensen angitt som SEQ ID NO:66 eller koder for aminosyresekvensen av aminosyrer 27–458 i SEQ ID NO:66.
- 9.** rAAV-virionet ifølge krav 7, hvori nukleotidsekvensen omfatter nukleotider 79–1377 i SEQ ID NO:65 og foretrukket omfatter nukleotider 1–1377 i SEQ ID NO:65.
- 10.** rAAV-virionet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, hvori nukleotidsekvensen som koder for et polypeptid som inhiberer aktiviteten til vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF), er opererbart forbundet med en ekspresjonskontrollsekvens, foretrukket hvori ekspresjonskontrollsekvensen omfatter en konstitutiv promotor, foretrukket hvori den konstitutive promotoren er valgt fra en CMV-, CAG- og CBA-promotor.
- 11.** rAAV-virionet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10, hvori det varierte kapsidproteinet gir økt infektivitet for en retinal celle sammenlignet med infektiviteten til det korresponderende foreldre-AAV-kapsidproteinet for den retinale cellen.
- 12.** Farmasøytisk sammensetning, som omfatter et rAAV-virion ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11 og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 13.** rAAV-virion ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12 for anvendelse ved behandling av en VEGFa-assosiert okulær sykdom valgt fra våt (neovaskulær, eksudativ) aldersrelatert

makuladegenerasjon; makulaødem etter retinal veneokklusjon; retinal neovaskularisering som følge av retinal veneokklusjon; diabetisk makulaødem, diabetisk retinopati (inkludert alle stadier av ikke-proliferativ diabetisk retinopati og proliferativ diabetisk retinopati); myopisk makuladegenerasjon; retinal

5 grenveneokklusjon, hemiretinal veneokklusjon og okklusjon av sentral retinal vene; prematur retinopati; idiopatisk koroidal neovaskularisering; myopisk makuladegenerasjon og sekundær retinal og koroidal neovaskularisering; retinal telangiektasi; neovaskulært glaukom, vitreushemoragi; retinal og koroidal neovaskularisering sekundær til retinale sykdommer, inkludert, men ikke begrenset til

10 uveitis, trauma, retinale degenerative lidelser, genetisk retinal og/eller koroidal sykdom, tumorer i øyet, kornea- og irisneovaskularisering, foretrukket hvori rAAV-et eller den farmasøytiske sammensetningen administreres via intravitreal injeksjon.

14. rAAV-virionet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge

15 krav 13, hvori den VEGFa-assosierte okulære sykdommen er valgt fra våt (neovaskulær, eksudativ) aldersrelatert makuladegenerasjon; diabetisk makulaødem; makulaødem etter retinal veneokklusjon; diabetisk retinopati; og myopisk koroidal neovaskularisering.