



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3768304 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01)
C12N 9/64 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.02.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.10.12
(86)	European Application Nr.	19740384.3
(86)	European Filing Date	2019.07.17
(87)	The European Application's Publication Date	2021.01.27
(30)	Priority	2018.07.17, EP, 18305971 2018.11.16, US, 201862768731 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	INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), 101, rue de Tolbiac, 75013 Paris Cédex 13, Frankrike Genethon, 1 bis rue de l'Internationale, 91000 Evry, Frankrike Sorbonne Université, 21, rue de l'Ecole de Médecine, 75006 Paris, Frankrike Université Paris Cité, 85 boulevard Saint-Germain, 75006 Paris, Frankrike Spark Therapeutics, Inc., 3737 Market Street Suite 1300, Philadelphia, Pennsylvania 19104, USA
(72)	Inventor	LACROIX-DESMAZES, Sébastien, INSERM UMR 1138, Centre de Recherche des Cordeliers 15 rue de l'Ecole de Médecine, 75006 Paris, Frankrike MINGOZZI, Federico, 604 Saint Andrews Road, Philadelphia, PA 19118, USA DIMITROV, Jordan, INSERM U1138, 15 rue de l'Ecole de Médecine, 75006 PARIS, Frankrike LEBORGNE, Christian, IMF (Immunologie et Maladies du Foie) 1 bis rue de l'Internationale, 91000 Evry, Frankrike ARMOUR, Sean, 16 Thoroughbred Drive, Holland, PA 18966, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **COMPOSITIONS AND METHODS FOR INCREASING OR ENHANCING TRANSDUCTION OF GENE THERAPY VECTORS AND FOR REMOVING OR REDUCING IMMUNOGLOBULINS**

(56) References Cited: WO-A1-2018/093868, WO-A1-2016/128559
P Colella ET AL: "Emerging Issues in AAV-Mediated In Vivo Gene Therapy.", Mol Ther Methods Clin Dev., 1 December 2017 (2017-12-01), pages 87-104, XP055509603, DOI: 10.1016/j.omtm.2017.11.007 Retrieved from the Internet:
URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5758940/pdf/main.pdf> [retrieved on 2018-09-25]

- A Lamarre ET AL: "Protection from lethal coronavirus infection by immunoglobulin fragments", *The Journal of Immunology*, 15 April 1995 (1995-04-15), page 3975, XP055185883, UNITED STATES Retrieved from the Internet: URL:<http://www.jimmunol.org/cgi/content/abstract/154/8/3975>
- Kyoko Tomita: "Correlation between Adenovirus-neutralizing Antibody Titer and Adenovirus Vector-mediated Transduction Efficiency Following Intratumoral Injection", *Anticancer Research*, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 1145-1152, XP055527280, Retrieved from the Internet: URL:<http://ar.iijournals.org/content/32/4/1145.full.pdf#page=1&view=FitH> [retrieved on 2018-11-27]
- Vedell Louis Jeune ET AL: "Pre-existing Anti-Adeno-Associated Virus Antibodies as a Challenge in AAV Gene Therapy", *Human Gene Therapy Methods*, vol. 24, no. 2, 1 April 2013 (2013-04-01), pages 59-67, XP055563307, ISSN: 1946-6536, DOI: 10.1089/hgtb.2012.243
- N.N.: "Hansa Medical : Annual report 2016", , 26 April 2017 (2017-04-26), XP055844501, Retrieved from the Internet: URL:<https://mb.cision.com/Main/1219/2250520/664499.pdf> [retrieved on 2021-09-24]
- Winstedt Lena ET AL: "Complete Removal of Extracellular IgG Antibodies in a Randomized Dose-Escalation Phase I Study with the Bacterial Enzyme IdeS - A Novel Therapeutic Opportunity", *PLOS ONE*, vol. 10, no. 7, 15 July 2015 (2015-07-15), page e0132011, XP055842658, DOI: 10.1371/journal.pone.0132011 Retrieved from the Internet: URL:https://storage.googleapis.com/plos-comp-bio-prod/10.1371/journal.pone.0132011/1/pone.0132011.pdf?X-Goog-Algorithm=GOOG4-RSA-SHA256&X-Goog-Credential=wombat-sa@plos-prod.iam.gserviceaccount.com/20210920/autos/storage/goog4_request&X-Goog-Date=20210920T113857Z&X-Goog-Expires=86400&X-Goog-SignedHeaders=h
- JULIE R DELLINGER: "A Bacterial IgG-Degrading Enzyme to Unhinge Antibodies", *THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*, - NEJM -, vol. 377, no. 5, 3 August 2017 (2017-08-03), pages 487-489, XP055527722, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMe1706903
- Masat Elisa: "Humoral Immunity to AAV Vectors in Gene Therapy: Challenges and Potential Solutions - Elisa Masat - Discovery Medicine", *Discovery Medicine*, 27 June 2013 (2013-06-27), XP055844547, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.discoverymedicine.com/Elisa-Masat/2013/06/27/humoral-immunity-to-aav-vectors-in-gene-therapy-challenges-and-potential-solutions/> [retrieved on 2021-09-24]
- Jordan Stanley C. ET AL: "APPENDIX: IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation", *The New England journal of medicine*, vol. 377, no. 5, 3 August 2017 (2017-08-03), pages 1-8, XP055844310, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1612567 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1612567/suppl_file/nejmoa1612567_appendix.pdf
- Virginie Monteilhet ET AL: "A 10 Patient Case Report on the Impact of Plasmapheresis Upon Neutralizing Factors Against Adeno-associated Virus (AAV) Types 1, 2, 6, and 8", *Molecular Therapy*, vol. 19, no. 11, 1 November 2011 (2011-11-01), pages 2084-2091, XP055367781, US ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2011.108
- RAHMAN A ET AL: "Specific depletion of human anti-adenovirus antibodies facilitates transduction in an in vivo model for systemic gene therapy", *MOLECULAR THERAPY : THE JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY*, ACADEMIC PRESS ; NATURE PUBLISHING GROUP, US, vol. 3, no. 5, 1 May 2001 (2001-05-01), pages 768-778, XP002977532, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1006/MTHE.2001.0316
- Stanley C. Jordan ET AL: "IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation", *The New England journal of medicine*, vol. 377, no. 5, 3 August 2017 (2017-08-03), pages 442-453, XP055527161, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1612567

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/>

EP3768304

1

Patentkrav

- 5 **1.** Immunglobulin-G-nedbrytende enzym av polypeptid av *Streptococcus pyogenes* (IdeS) for anvendelse i forebygging eller behandling av en humoral immunrespons forårsaket av administrering av en vektor av rekombinant adeno-assosiert virus (AAV), hvori den humorale immunresponsen er mot den rekombinante AAV-vektoren og hvori IdeS administreres innen 72 timer før den rekombinante AAV-vektoren administreres.
- 10 **2.** IdeS-polypeptidet for anvendelse ifølge krav 1, hvori den rekombinante AAV-vektoren er en genterapivektor.
- 15 **3.** IdeS-polypeptidet for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori den humorale immunresponsen inkluderer nøytraliserende antistoffer som binder seg til den rekombinante AAV-vektoren.
- 20 **4.** Immunglobulin-G-nedbrytende enzym av polypeptid av *Streptococcus pyogenes* (IdeS) for anvendelse i kombinasjon med en rekombinant vektor av genterapi-adeno-assosiert virus (AAV) for behandlingen av en sykdom behandlet av den rekombinante genterapi-AAV-vektoren i en pasient med behov derav, hvori IdeS administreres innen 72 timer før den rekombinante genterapi-AAV-vektoren administreres, og hvori pasienten har nøytraliserende anti-AAV-antistoffer som inhiberer celletransduksjon av den rekombinante genterapi-AAV-vektoren.
- 25 **5.** IdeS-polypeptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori den rekombinante AAV-vektoren omfatter kapsidproteiner valgt fra gruppen som består av AAV1, AAV2, en AAV2-variant, AAV3, en AAV3-variant, AAV3B, en AAV3B-variant, AAV4, AAV5, AAV6, en AAV6-variant, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAVcy10, AAVrh10, AAVrh74, AAVdj, AAV-Anc80, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 eller AAV2i8.
- 30 **6.** IdeS-polypeptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, hvori IdeS-polypeptidet er i stand til å spalte alle fire humane delklasser av IgG ved glysinrest 237 i den nedre hengselregionen av IgG-tungkjedene uten å
- 35

EP3768304

2

spalte IgA-, IgM-, IgD- og IgE-isotypene.

7. IdeS-polypeptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori det immunglobulin-G-nedbrytende enzympolypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO:4 eller SEQ ID NO: 48.

8. IdeS-polypeptidet for anvendelse ifølge krav 7, hvori det immunglobulin-G-nedbrytende enzympolypeptidet videre omfatter en ikke-opprinnelig signalsekvens ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO:49–51.

9. IdeS-polypeptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2–8, hvori sykdommen behandlet av den rekombinante genterapi-AAV-vektoren er valgt fra gruppen som består av proliferative sykdommer (kreft, svulster, dysplasier osv.), Crigler-Najjar og metabolske sykdommer som metabolske sykdommer i leveren, Friedreich-ataksi, infeksjonssykdommer, avhengighet (f.eks. av tobakk, alkohol eller narkotika), epilepsi, Canavans sykdom, adrenoleukodystrofi, virussykdommer (indusert, f.eks. av hepatitt B- eller C-virus, HIV, herpes, retrovirus osv.), genetiske sykdommer (cystisk fibrose, dystroglykanopatii, myopatii slik som Duchenne muskeldystrofi eller dystrofi, myotubulær myopati, hemofili A, hemofili B, hemofili A med inhibitorer, hemofili B med inhibitorer, sigdcelleanemi, sigdcellesykdom, Fanconis anemi, diabetes, amyotrofisk lateral sklerose (ALS), myotubulær myopati, motoriske nevronsykdommer slik som spinal muskeldystrofi (SMA), spinobulbær muskeldystrofi eller Charcot-Marie-Tooth sykdom, leddgikt, alvorlig kombinert immunsvikt (slik som RS-SCID, ADA-SCID eller X-SCID), Wiskott-Aldrich syndrom, X-koblet trombocytopeni, X-koblet medfødt nøytropeni, kronisk granulomatøs sykdom osv.), koagulasjonsfaktormangler, kardiovaskulær sykdom (restenose, iskemi, dyslipidemi, homozygot familiær hyperkolesterolemi osv.), øyesykdommer slik som retinitis pigmentosa, Lebers medfødte amaurose, Lebers arvelige optiske nevropati og Stargardts sykdom; arvelig angioødem (HAE); lysosomale lagringssykdommer slik som San Filippo-syndrom; hyperbilirubinemi slik som CN type I eller II eller Gilberts syndrom; Fabrys sykdom, glykogenlagringssykdom slik som GSDI, GSDII (Pompe-sykdom), GSDIII, GSDIV, GSDV, GSDVI, GSDVII, GSDVIII og dødelig medfødt glykogenlagringssykdom i hjertet.

EP3768304

3

10. IdeS-polypeptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2–9, hvori den rekombinante genterapi-AAV-vektoren omfatter et terapeutisk polynukleotid egnet for behandling av sykdommen ifølge krav 9.

5 **11.** IdeS-polypeptidet for anvendelse ifølge krav 10, hvori IdeS fører til nedbrytning eller fordøyelse av minst 20 % til 50 %, minst 55 %, minst 60 %, minst 65 %, minst 70 %, minst 75 %, minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 95 %, minst 98 %, minst 99 % eller 100 % av nøytraliserende antistoffer.

10 **12.** IdeS-polypeptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4–11, hvori pasienten er et individ som den rekombinante genterapi-AAV-vektoren tidligere ble administrert til, og som har utviklet antistoffer som binder og/eller nøytraliserer den rekombinante genterapi-AAV-vektoren. og til hvem den rekombinante genterapi-AAV-vektoren skal doseres eller administreres på nytt
15 til.

13. IdeS-polypeptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4–12, hvori pasienten er et menneske.

20 **14.** IdeS-polypeptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4–13, hvori IdeS-polypeptidet administreres innen 48 timer før den rekombinante genterapi-AAV-vektoren administreres; innen 24 timer før den rekombinante genterapi-AAV-vektoren administreres; innen 12 timer før den rekombinante genterapi-AAV-vektoren administreres;
25 innen 6 timer før den rekombinante genterapi-AAV-vektoren administreres; innen 1–12 timer før den rekombinante genterapi-AAV-vektoren administreres; eller omtrent samtidig som den rekombinante genterapi-AAV-vektoren administreres.

30 **15.** IdeS-polypeptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3–14, hvori IdeS-polypeptidet og/eller den rekombinante genterapi-AAV-vektoren administreres to eller flere ganger.

35 **16.** IdeS-polypeptidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3–15, hvori en biologisk prøve fra individet analyseres for tilstedeværelsen eller

EP3768304

4

mengden av rekombinante genterapi-AAV-vektorbindende antistoffer til stede i prøven før administrering av IdeS-polypeptidet, etter administrering av IdeS-polypeptidet, men før administrering av den rekombinante genterapi-AAV-vektoren og/eller etter administrering av IdeS-polypeptidet og rekombinant genterapi-AAV-vektor.

17. IdeS-polypeptidet for anvendelse ifølge krav 16, hvori den biologiske prøven er et blodprodukt.

18. IdeS-polypeptidet for anvendelse ifølge krav 16 eller 17, hvori titeren av nøytraliserende anti-AAV-antistoffer til stede i den biologiske prøven: er mindre enn ca. 1:10 000, der 1 del av den biologiske prøven fortynnet i 10 000 deler buffer resulterer i 50 % nøytralisering av celletransduksjon av den rekombinante genterapi-AAV-vektoren;

er mindre enn ca. 1:1000, der 1 del av den biologiske prøven fortynnet i 1000 deler buffer resulterer i 50 % nøytralisering av celletransduksjon av den rekombinante genterapi-AAV-vektoren;

er mindre enn ca. 1:100, der 1 del av den biologiske prøven fortynnet i 100 deler buffer resulterer i 50 % nøytralisering av celletransduksjon av den rekombinante genterapi-AAV-vektoren;

er mindre enn ca. 1:10, der 1 del av den biologiske prøven fortynnet i 10 deler buffer resulterer i 50 % nøytralisering av celletransduksjon av den rekombinante genterapi-AAV-vektoren;

er mindre enn ca. 1:5, der 1 del av den biologiske prøven fortynnet i 5 deler buffer resulterer i 50 % nøytralisering av celletransduksjon av den rekombinante genterapi-AAV-vektoren;

er mindre enn ca. 1:4, der 1 del av den biologiske prøven fortynnet i 4 deler buffer resulterer i 50 % nøytralisering av celletransduksjon av den rekombinante genterapi-AAV-vektoren;

er mindre enn ca. 1:3, der 1 del av den biologiske prøven fortynnet i 3 deler buffer resulterer i 50 % nøytralisering av celletransduksjon av den rekombinante genterapi-AAV-vektoren;

er mindre enn ca. 1:2, der 1 del av den biologiske prøven fortynnet i 2 deler buffer resulterer i 50 % nøytralisering av celletransduksjon av den rekombinante genterapi-AAV-vektoren; eller

EP3768304

5

er mindre enn ca. 1:1, der 1 del av den biologiske prøven fortynnet i 1 del buffer resulterer i 50 % nøytralisering av celletransduksjon av den rekombinante genterapi-AAV-vektoren.

- 5 **19.** Nukleinsyresekvens som koder for et immunglobulin-G-nedbrytende enzym av polypeptid av *Streptococcus pyogenes* (IdeS) for anvendelse i kombinasjon med en vektor av rekombinant genterapi-adeno-assosiert virus (AAV) for behandling av en sykdom behandlet av den rekombinante genterapi-AAV-vektoren i en pasient med behov derav, hvori nukleinsyresekvensen som koder
- 10 for IdeS administreres innen 72 timer før den rekombinante genterapi-AAV-vektoren administreres, og hvori pasienten har nøytraliserende anti-AAV-antistoffer som inhiberer celletransduksjon av den rekombinante genterapi-AAV-vektoren.
- 15 **20.** Nukleinsyresekvensen for anvendelse ifølge krav 19, hvori IdeS-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO:4 eller SEQ ID NO:48.
- 21.** Nukleinsyresekvensen for anvendelse ifølge krav 19 eller 20, hvori IdeS-polypeptidet omfatter sekvensen SEQ ID NO: 4.

20