



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3773744 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 48/00 (2006.01)
A01K 67/027 (2024.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.09.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.05.22
(86)	European Application Nr.	19724606.9
(86)	European Filing Date	2019.04.05
(87)	The European Application's Publication Date	2021.02.17
(30)	Priority	2018.04.05, IT, 201800004253
(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	Istituti Clinici Scientifici Maugeri S.p.A. S.B., Via Salvatore Maugeri 4, 27100 Pavia, Italia
(72)	Inventor	PRIORI, Silvia G., Via Francesco Londonio 1, 20154 Milano, Italia MAZZANTI, Andrea, Via Filippo Corridoni 1, 27016 Lardirago (Pavia), Italia DENEGRİ, Marco, Viale Giacomo Brodolini 9, 27049 Stradella (Pavia), Italia NAPOLITANO, Carlo, Corso Sempione 11, 20145 Milano, Italia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF DOMINANTLY-INHERITED CATECHOLAMINERGIC POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA
(56)	References Cited:	WO-A1-2016/083625, US-A1- 2017 360 957, WO-A1-2017/141157 NIEVES GOMEZ-HURTADO ET AL: "Novel CPVT-Associated Calmodulin Mutation in CALM3 (CALM3-A103V) Activates Arrhythmogenic Ca Waves and Sparks", CIRCULATION. ARRHYTHMIA AND ELECTROPHYSIOLOGY, vol. 9, no. 8, August 2016 (2016-08), XP55608964, United States ISSN: 1941-3149, DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004161 GRAY BELINDA ET AL: "A novel heterozygous mutation in cardiac calsequestrin causes autosomal dominant catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia", HEART RHYTHM, ELSEVIER, US, vol. 13, no. 8, 5 May 2016 (2016-05-05), pages 1652-1660, XP029651378, ISSN: 1547-5271, DOI: 10.1016/J.HRTHM.2016.05.004 PACAK CHRISTINA A ET AL: "Tissue specific promoters improve specificity of AAV9 mediated transgene expression following intra-vascular gene delivery in neonatal mice", GENETIC VACCINES AND THERAPY, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 6, no. 1, 23 September 2008 (2008-09-23), page 13, XP021044007, ISSN: 1479-0556, DOI: 10.1186/1479-0556-6-13 BERA ABESH ET AL: "Promise of adeno-associated virus as a gene therapy vector for cardiovascular diseases", HEART FAILURE REVIEWS, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DORDRECHT, NL, vol. 22, no. 6, 7 June 2017 (2017-06-07), pages 795-823, XP036335501, ISSN: 1382-4147, DOI: 10.1007/S10741-017-9622-7 [retrieved on 2017-06-07]

ROSSANA BONGIANINO; FRANCESCO LODOLA; SIMONA BONCOMPAGNI; VERONICA C. DE GIUSTI; JOSÉ E. AVELINO-CRUZ; NIAN LIU; SIMONE PERSAMPIER: "Single Delivery of an Adeno-Associated Viral Construct to Transfer the CASQ2 Gene to Knock-In Mice Affected by Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Is Able to Cure the Disease From Birth to Advanced Age", CIRCULATION, vol. 129, 2 June 2014 (2014-06-02), pages 2673-2681, XP055215378, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006901

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.** Sammensetning som omfatter et transgen som koder for calsequestrin 2 (CASQ2), for bruk i terapeutisk behandling av dominant katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT) hos en menneskelig pasient med behov for dette, hvori pasienten viser en gain-of-function-mutasjon i et endogent gen som koder for ryanodinreseptor 2 (RYR2).
- 2.** Sammensetning omfattende et transgen som koder for calsequestrin 2 (CASQ2), for bruk ifølge krav 1, hvori behandlingen reduserer arytmi hos den menneskelige pasienten.
- 3.** Sammensetning omfattende et transgen som koder for calsequestrin 2 (CASQ2), for bruk ifølge krav 1, hvori behandlingen gjenoppretter kalsiumhomeostase i den menneskelige pasienten.
- 4.** Sammensetning omfattende et transgen som koder for calsequestrin 2 (CASQ2), for bruk ifølge krav 1, hvori behandlingen reduserer forsinkede etterdepolarisasjonshendelser hos den menneskelige pasienten.
- 5.** Sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, hvori mutasjonen i RYR2 resulterer i en økning i cytosolisk kalsiumfrigjøring i en hjertemyocyt som kommer i kontakt med en RYR2-agonist i forhold til en hjertemyocyt som ikke er i kontakt med RYR2-agonist.
- 6.** Sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, hvori mutasjonen i RYR2 er R4497C, N4104K, N4895D, R176Q, G178A, R420W, L433P, P1067S, S2246L, G2273R, F2307L, E2311D, L2344P, R2474S, T2504M, K3717R, L3778F, G3926D, G3946S, Q4159P, V4319-K4324dup, R4651I, V4771I, F4851L, A4860G, I4867M, P4902S og/eller R495Q.
- 7.** Sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori mutasjonen er heterozygot.
- 8.** Sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, hvori CASQ2-transgenet koder for et protein som har en aminosyresekvens som er minst 85 % identisk, fortrinnsvis minst 90 % identisk, mer foretrukket minst 95 % identisk med aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 1, og/eller hvori CASQ2-transgenet har en nukleinsyresekvens som er minst 85 % identisk, fortrinnsvis minst 90 % identisk, mer foretrukket minst 95 % identisk, med nukleinsyren sekvens til SEKV ID NR: 2.
- 9.** Sammensetning for bruk ifølge krav 8, hvori CASQ2-transgenet koder for et protein som har aminosyresekvensen SEKV ID NR: 1 og/eller har nukleinsyresekvensen SEKV ID NR: 2.
- 10.** Sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori sammensetningen er en vektor, fortrinnsvis hvor vektoren er en viral vektor, mer foretrukket hvor den virale vektoren er valgt fra gruppen bestående av adeno-assosiert virus (AAV) adenovirus, lentivirus, retrovirus, poxvirus, baculovirus, herpes simplex-virus, vaccinia-virus og et syntetisk virus.
- 11.** Sammensetning for bruk ifølge krav 10, hvori det syntetiske viruset er kimært virus, mosaikkvirus eller pseudotypevirus, og/eller omfatter et fremmed protein, syntetisk

polymer, nanopartikkel eller lite molekyl.

12. Sammensetning for bruk ifølge krav 10, hvori den virale vektoren er en AAV, mer foretrukket hvor AAV er en AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9 eller AAVrh74 serotype.

13. Sammensetning for bruk ifølge krav 10, hvori den virale vektoren er en pseudotype AAV, fortrinnsvis hvor den pseudotypede AAV er AAV2/8 eller AAV2/9.

14. Sammensetning for bruk ifølge krav 12, hvori AAV omfatter et rekombinant kapsidprotein.

15. Sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori sammensetningen er et liposom, vesikkel, syntetisk vesikkel, eksosom, syntetisk eksosom, dendrimer eller nanopartikkel.

16. Sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvori transgenet er operativt koblet til en promoter som induserer ekspresjon av CASQ2 i en hjertemyocyt, fortrinnsvis hvori promoteren er en desminpromoter, cytomegalovirus promoter, myosin lett kjede-2-promoter, alfa-aktin-promoter, troponin 1-promoter, Na⁺/Ca²⁺ utveksler-promoter, dystrofin-promoter, kreatinkinase-promoter, alfa7-integrin-promoter, hjerne-natriuretisk peptid-promoter, alfa-B-krystallin/lite varmesjokk-protein-promoter, alfa-myosin tungkjede-promoter, eller atrial natriuretisk faktor-promoter, mer foretrukket en desmin-promoter.

17. Sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvori ved administrering av sammensetningen til pasienten, økes ekspresjon av CASQ2 i en hjertecelle hos pasienten, fortrinnsvis hvori hjertecellen er en hjertemyocyt.

18. Sammensetning for bruk ifølge krav 17, hvori ekspresjonen av CASQ2 vurderes ved å måle CASQ2-protein eller CASQ2-mRNA i cellen.

19. Sammensetning for bruk ifølge krav 18, hvori ekspresjon av CASQ2 mRNA økes med fra ca. 1,5 ganger (engelsk: 1,5-fold) til ca. 3,5 ganger, fortrinnsvis fra ca. 2 ganger til ca. 3 ganger, mer foretrukket fra ca. 2,5 ganger til ca. 3 ganger, i cellen.

20. Sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 19, hvori ved administrering av sammensetningen til pasienten, er ekspresjon av RYR2, triadin og/eller junctin ikke vesentlig endret i en hjertecelle i pasienten.

21. Sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 20, hvori sammensetningen administreres til pasienten ved hjelp av intravenøs, intratekal, intradermal, transdermal, parenteral, intramuskulær, intranasal, subkutan, perkutan, intratrakeal, intraperitoneal, intraarteriell, intravaskulær, inhalering, perfusjon, skylling og/eller oral administrering.