



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3897672 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/713 (2006.01)
A61K 39/42 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.08.09
(86)	European Application Nr.	19842679.3
(86)	European Filing Date	2019.12.19
(87)	The European Application's Publication Date	2021.10.27
(30)	Priority	2018.12.20, US, 201862782896 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	Vir Biotechnology, Inc., 1800 Owens Street Suite 900, San Francisco, CA 94158, USA Humabs Biomed SA, Via dei Gaggini, 3, 6500 Bellinzona, Sveits
(72)	Inventor	BAKARDJIEV, Anna, c/o Vir Biotechnology, Inc. 499 Illinois, Suite 500, San Francisco, California 94158, USA PANG, Phillip S., c/o Vir Biotechnology, Inc. 499 Illinois, Suite 500, San Francisco, California 94158, USA CORTI, Davide, c/o Humabs BioMed SA Via dei Gaggini 3, 6500 Bellinzona, Sveits
(74)	Agent or Attorney	ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge

(54) Title **COMBINATION HBV THERAPY**

(56) References

Cited:

WO-A1-2011/047312, WO-A1-2016/077321, WO-A1-2017/059878
WO-A1-2018/195165, WO-A2-2017/027350, WO-A2-2018/027106
US-A1- 2015 166 637, Anonymous: "History of Changes for Study: NCT03672188", , 26 November 2018 (2018-11-26), XP055675500, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03672188?V_2=View#StudyPageTop [retrieved on 2020-03-11], Anonymous: "Vir Biotechnology, Inc. 40th Annual Cowen Healthcare Conference March 3, 2020", , 3 March 2020 (2020-03-03), pages 2138-2159, XP055675498, DOI: 10.1287/mnsc.2013.1879 Retrieved from the Internet: URL:<https://investors.vir.bio/static-files/29ef45cd-def1-402f-b2fd-d9fb2197fe08> [retrieved on 2020-03-11]
Anonymous: "Pipeline | hepatitis B | influenza A | HIV | tuberculosis | Vir Biotechnology", , 9 September 2019 (2019-09-09), XP055675497, Retrieved from the Internet: URL:<https://web.archive.org/web/20190909074713/https://www.vir.bio/pipeline/> [retrieved on 2020-03-11], "RNAi Roundtable: ALN-HBV in Development for the Treatment of Hepatitis B Virus (HBV) Infection", , 29 July 2014 (2014-07-29), XP055246909, Retrieved from the Internet: URL:http://www.alnylam.com/web/assets/Roundtable_ALN-HBV_072914.pdf
Anonymous: "Vir Biotechnology and Alnylam Pharmaceuticals Initiate Phase 1/2 Study of VIR-2218", , 26 November 2018 (2018-11-26), XP055675766, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.altapartners.com/vir-biotechnology-and-alnylam-pharmaceuticals-initiate-phase-1-2-study-of-vir-2218> [retrieved on 2020-03-11]

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 sammensetning som omfatter et anti-HBV-antistoff for anvendelse i behandlingen av en kronisk HBV-infeksjon hos et individ,

5 der:

(a) anti-HBV-antistoffet omfatter (i) CDRH1-, CDRH2- og CDRH3-aminosyresekvenser ifølge SEQ ID nr. 44, 45 eller 46, og 47, henholdsvis; og (ii) CDRL1-, CDRL2- og CDRL3-aminosyresekvenser ifølge SEQ ID nr. 48, 49 eller 50, og 52 eller 51, henholdsvis; og

10 (b) individet har tidligere blitt administrert en inhibitor av genuttrykking eller et middel som reduserer HBV-antigen belastning, der inhibitoren av HBV-genuttrykking eller middelet som reduserer HBV-antigen belastning er et siRNA som inhiberer uttrykking av et HBV-transkript, der siRNA'et har en sens-tråd som omfatter 5'-
15 gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3' (SEQ ID nr. 7) og en antisens-tråd som omfatter 5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3' (SEQ ID nr. 8), der:

(i) a, c, g, og u er 2'-O-metyladenosin-3'-fosfat, 2'-O-metylcytidin-3'-fosfat, 2'-O-metylguanosen-3'-fosfat, og 2'-O-metyluridin-3'-fosfat, henholdsvis;

(ii) Af, Cf, Gf, og Uf er 2'-fluoradenosin-3'-fosfat, 2'-fluorecytidin-3'-fosfat, 2'-fluorguanosen-3'-fosfat, og 2'-fluoruridin-3'-fosfat, henholdsvis;

(iii) (Agn) er adenosin-glykol-nukleinsyre (GNA);

25 (iv) s er en fosforotioatkobling; og

(v) L96 er N-[tris(GalNAc-alkyl)-amidodecanoyl]-4-hydroksyprolinol.

2. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1,
der uttrykking av minst ett HBV-gen er redusert etter administrering av inhibitoren
av HBV-genuttrykking eller middelet som reduserer HBV-antigen belastning, og
anti-HBV-antistoffet er administrert til individet når uttrykking av minst ett HBV-
5 gen er redusert.
3. Sammensetningen for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der (a) en terapeutisk effektiv mengde av anti-HBV-antistoffet er mindre enn en
terapeutisk effektiv mengde av anti-HBV-antistoffet som leveres når inhibitoren av
10 HBV-genuttrykking eller middelet som reduserer HBV-antigen belastning ikke har
blitt administrert til individet; eller (b) administrering av anti-HBV-antistoffet
begynner minst 1 uke etter administrering av inhibitoren av HBV-genuttrykking
eller middelet som reduserer HBV-antigen belastning.
- 15 4. Sammensetningen for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der administrering av anti-HBV-antistoffet omfatter administrering av minst to
doser av en terapeutisk effektiv mengde av anti-HBV-antistoffet.
5. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 4,
20 der de minst to dosene blir administrert to ganger per uke, én gang per uke, hver
andre uke, hver to uker, eller én gang per måned.
6. Sammensetningen for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der anti-HBV-antistoffet blir administrert subkutant.
25
7. Sammensetningen for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der anti-HBV-antistoffet omfatter:
- (i) CDRH1-, CDRH2- og CDRH3-aminosyresekvenser ifølge SEQ ID nr.
44, 45, og 47, henholdsvis; og

- (ii) CDRL1-, CDRL2- og CDRL3-aminosyresekvenser ifølge SEQ ID nr. 48, 49, og 52, henholdsvis.

8. Sammensetningen for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
5 der anti-HBV-antistoffet omfatter:

- (i) CDRH1-, CDRH2- og CDRH3-aminosyresekvenser ifølge SEQ ID nr. 44, 45, og 47, henholdsvis; og
- (ii) CDRL1-, CDRL2- og CDRL3-aminosyresekvenser ifølge SEQ ID nr. 48, 49, og 51, henholdsvis.

10

9. Sammensetningen for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der anti-HBV-antistoffet omfatter:

- (a) et lettjedevariabeldomene (V_L) som er minst 90%, minst 95%, eller 100% identisk med aminosyresekvensen ifølge enhver av SEQ ID nr. 55-69; og (b) et tungkedevariabeldomene (V_H) som er minst 90%, 95%, eller 100% identisk med aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr. 53; eller
- (a) et lettjedevariabeldomene (V_L) som er minst 90%, minst 95%, eller 100% identisk med aminosyresekvensen ifølge enhver av SEQ ID nr. 55-69; og (b) et tungkedevariabeldomene (V_H) som er minst 90%, minst 95%, eller 100% identisk med aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr. 54.

20

10. Sammensetningen for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der anti-HBV-antistoffet omfatter:

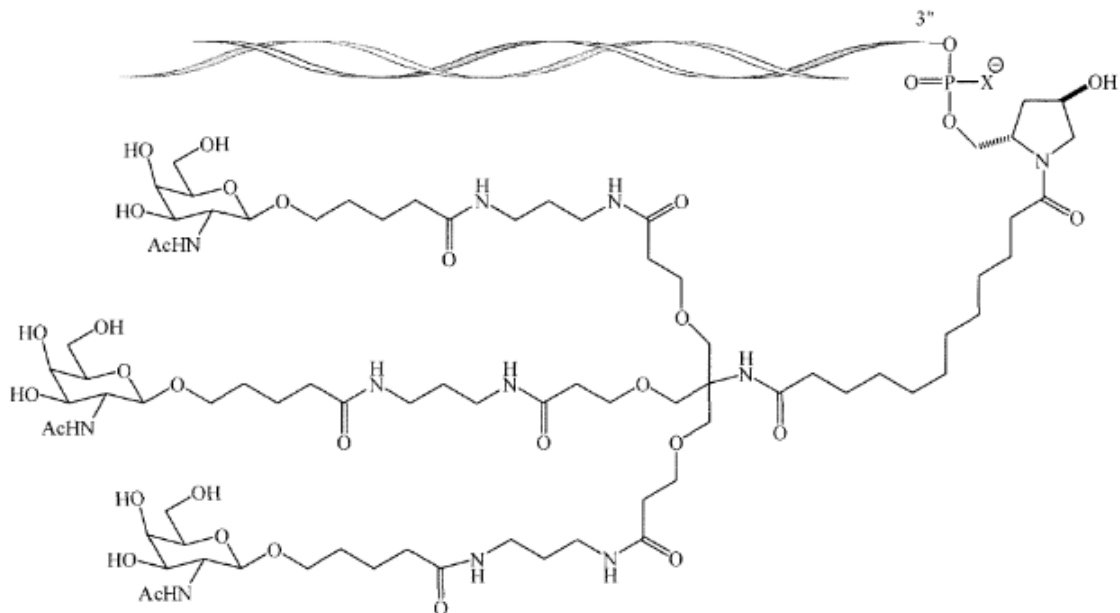
- (a) en lettjedevariabeldomene (V_L)-aminosyresekvens ifølge SEQ ID nr. 59; og (b) en tungkedevariabeldomene (V_H)-aminosyresekvens ifølge SEQ ID nr. 53.

25

11. Sammensetningen for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der anti-HBV-antistoffet omfatter:

- (a) en lettkjede som er minst 90%, minst 95%, eller 100% identisk med aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr.73, og (b) en tungkjede som er minst 90%, minst 95%, eller 100% identisk med aminosyresekvensen ifølge enhver av SEQ ID nr. 70-72 og 97; eller
- 5 (a) en lettkjede som er minst 90%, minst 95%, eller 100% identisk med aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr. 74, og (b) en tungkjede som er minst 90%, minst 95%, eller 100% identisk med aminosyresekvensen ifølge enhver av SEQ ID nr. 70-72 og 97; eller
- 10 (a) en lettkjede som er minst 90%, minst 95%, eller 100% identisk med aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr. 83-95, og (b) en tungkjede som er minst 90%, minst 95%, eller 100% identisk med aminosyresekvensen ifølge enhver av SEQ ID nr. 70-72, 97, og 98.
12. Sammensetningen for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
15 der anti-HBV-antistoffet omfatter:
- (a) en lettkjedeaminosyresekvens ifølge SEQ ID nr. 73, og (b) en tungkjedeaminosyresekvens ifølge SEQ ID nr. 70; eller
- (a) en lettkjedeaminosyresekvens ifølge SEQ ID nr. 73, og (b) en tungkjedeaminosyresekvens ifølge SEQ ID nr. 71.
- 20
13. Sammensetningen ifølge krav 12,
der anti-HBV-antistoffet omfatter (a) en lettkjedeaminosyresekvens ifølge SEQ ID nr. 73, og (b) en tungkjedeaminosyresekvens ifølge SEQ ID nr. 71.
- 25 14. Sammensetningen for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav,
der individet er et menneske og en terapeutisk effektiv mengde av anti-HBV-antistoffet blir administrert; der den terapeutisk effektive mengden er fra omtrent 3 mg/kg til omtrent 30 mg/kg.

15. Sammensetningen for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav, der siRNA'et er konjugert med L96 som vist i den følgende strukturen:



der X er O.

5

16. Sammensetningen for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav, der (a) individet er et menneske og en terapeutisk effektiv mengde av siRNA blir administrert til individet; og der den effektive mengden av siRNA'et er fra omtrent 1 mg/kg til omtrent 8 mg/kg; eller (b) siRNA'et blir administrert til individet to ganger daglig, én gang daglig, hver andre dag, hver tredje dag, to ganger i uken, én gang i uken, hver andre uke, hver fjerde uke, eller én gang i måneden.

10

17. Sammensetningen for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav, der individet også blir administrert med en nukleot(s)id-analog.

15

18. Et sett, som omfatter:

(1) en farmasøytisk sammensetning som omfatter et RNAi-middel som målsøker et mRNA som er kodet for av et HBV-gen, og en farmasøytisk

akseptabel eksipiens, der RNAi-middelet er et siRNA som har en sens-tråd som omfatter 5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3' (SEQ ID nr. 7) og en antisens-tråd som omfatter

5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3' (SEQ ID nr. 8), der:

5

(i) a, c, g, og u er 2'-O-metyladenosin-3'-fosfat, 2'-O-metylcytidin-3'-fosfat, 2'-O-metylguanosen-3'-fosfat, og 2'-O-metyluridin-3'-fosfat, henholdsvis;

10

(ii) Af, Cf, Gf og Uf er 2'-fluoradenosin-3'-fosfat, 2'-fluorcytidin-3'-fosfat, 2'-fluorguanosen-3'-fosfat, og 2'-fluoruridin-3'-fosfat, henholdsvis;

(iii) (Agn) er adenosin-glykol-nukleinsyre (GNA);

(iv) s er en fosforotioatkobling; og

15

(v) L96 er N-[tris(GalNAc-alkyl)-amidodecanoyl]-4-hydroksyprolinol; og

(2) en farmasøytisk sammensetning som omfatter et anti-HBV-antistoff, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens, der anti-HBV-antistoffet omfatter (i) CDRH1-, CDRH2- og CDRH3-aminosyresekvenser ifølge SEQ ID nr. 44, 45 eller 46, og 47, henholdsvis; og (ii) CDRL1-, CDRL2-, og CDRL3-aminosyresekvenser ifølge SEQ ID nr. 48, 49 eller 50, og 52 eller 51, henholdsvis.

20

19. Settet ifølge krav 18, der anti-HBV-antistoffet omfatter et antistoff ifølge ethvert av kravene 7-13 og, eventuelt, der siRNA'et er som definert ifølge krav 15.

25