



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3898668 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/08 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
C07K 16/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.01.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.08.30
(86)	European Application Nr.	19839558.4
(86)	European Filing Date	2019.12.18
(87)	The European Application's Publication Date	2021.10.27
(30)	Priority	2018.12.19, US, 201862782274 P 2019.06.11, US, 201962860085 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	Humabs Biomed SA, Via dei Gaggini, 3, 6500 Bellinzona, Sveits
(72)	Inventor	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 **ANTIBODIES THAT NEUTRALIZE HEPATITIS B VIRUS AND USES THEREOF**

(56) References
Cited:

WO-A1-2017/060504, WO-A1-2017/059878, US-B2- 8 802 820
US-A1- 2018 244 756, WO-A2-2018/207023, WO-A2-2017/106346
GAO YING ET AL: "Antibody-mediated immunotherapy against chronic hepatitis B virus
infection", HUMAN VACCINES AND IMMUNOTHERAPEUTICS, TAYLOR & FRANCIS, US, vol.
13, no. 8, 1 January 2017 (2017-01-01), pages 1768-1773, XP009502684, ISSN: 2164-5515,
DOI: 10.1080/21645515.2017.1319021
DILILLO DAVID J ET AL: "Differential Fc-Receptor Engagement Drives an Anti-tumor Vaccinal
Effect", CELL, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 161, no. 5, 11 May 2015 (2015-05-11), pages
1035-1045, XP029129128, ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/J.CELL.2015.04.016
DAN LI ET AL: "A potent human neutralizing antibody Fc-dependently reduces established HBV
infections", ELIFE, vol. 6, 26 September 2017 (2017-09-26), pages 1-30, XP55727358, DOI:
10.7554/eLife.26738
AVIDAN U. NEUMANN ET AL: "Novel mechanism of antibodies to hepatitis B virus in blocking
viral particle release from cells", HEPATOLOGY, vol. 52, no. 3, 25 May 2010 (2010-05-25),
pages 875-885, XP55727361, ISSN: 0270-9139, DOI: 10.1002/hep.23778
HO ET AL: "Generation of monoclonal antibody-producing mammalian cell lines",
PHARMACEUTICAL BIOPROCESSING,, vol. 1, no. 1, 1 April 2013 (2013-04-01), pages 71-87,

XP008180553,

KARIN KREBS ET AL: "T Cells Expressing a Chimeric Antigen Receptor That Binds Hepatitis B?Virus Envelope Proteins Control Virus Replication in Mice", GASTROENTEROLOGY : OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION, vol. 145, no. 2, 1 August 2013 (2013-08-01), pages 456-465, XP055236846, US ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.047

FURMAN JENNIFER L ET AL: "Early Engineering Approaches to Improve Peptide Developability and Manufacturability", THE AAPS JOURNAL, SPRINGER US, BOSTON, vol. 17, no. 1, 23 October 2014 (2014-10-23), pages 111-120, XP035420767, DOI: 10.1208/S12248-014-9681-9 [retrieved on 2014-10-23]

HINTON PAUL R ET AL: "An engineered human IgG1 antibody with longer serum half-life", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY,, vol. 176, no. 1, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 346-356, XP002482524, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/JIMMUNOL.176.1.346

TIMOTHY T. KUO ET AL: "Neonatal Fc receptor and IgG-based therapeutics", MABS, 1 September 2011 (2011-09-01), pages 422-430, XP055079703, DOI: 10.4161/mabs.3.5.16983

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. Et isolert antistoff som binder HBsAg, som omfatter:
 - 5 (i) en tungkjede (HC) som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr. 91, og
 - (ii) en lettkjede (LC) som omfatter e aminosyresekvens ifølge SEQ ID nr. 93.
2. Antistoffet ifølge krav 1, der antistoffet er i stand til å binde HBsAg av en
10 genotype som er valgt fra HBsAg-genotypene A, B, C, D, E, F, G, H, I og J, eller enhver kombinasjon derav.
3. Antistoffet ifølge krav 1 eller 2, der antistoffet er i stand til å redusere en
15 serumkonsentrasjon av hepatitt-B-virus (HBV)-DNA i et pattedyr som har en HBV-infeksjon.
4. Antistoffet ifølge ethvert av kravene 1-3, der antistoffet er i stand til å redusere en serumkonsentrasjon av HBsAg i et pattedyr som har en HBV-infeksjon.
- 20 5. Antistoffet ifølge ethvert av kravene 1-4, der antistoffet er i stand til å redusere en serumkonsentrasjon av HBeAg i et pattedyr som har en HBV-infeksjon.
6. Antistoffet ifølge ethvert av kravene 1-5, der antistoffet er i stand til å redusere en serumkonsentrasjon av HBcrAg i et pattedyr som har en HBV-infeksjon.
- 25 7. Et isolert polynukleotid som omfatter en nukleotidsekvens som koder for antistoffet ifølge ethvert av kravene 1-6, eventuelt, der nukleotidsekvensen er kodonoptimalisert for uttrykking i en vertscelle.

8. Polynukleotidet ifølge krav 7, som omfatter (i) en nukleotidsekvens som har minst 80 % sekvensidentitet med nukleotidsekvensen ifølge SEQ ID nr. 103 og SEQ ID nr. 105, eller (ii) en V_H-kodende nukleotidsekvens ifølge SEQ ID nr. 103, og en V_L-kodende nukleotidsekvens ifølge SEQ ID nr. 105.
9. En vektor som omfatter polynukleotidet ifølge krav 7 eller 8, eventuelt der vektoren omfatter en lentivirusvektor eller en retrovirusvektor.
10. 10. En vertscelle som omfatter et heterologt polynukleotid ifølge krav 7 eller 8.
11. En farmasøytisk sammensetning som omfatter:
- (i) antistoffet ifølge ethvert av kravene 1-6,
 - (ii) polynukleotidet ifølge krav 7 eller 8,
 - (iii) vektoren ifølge krav 9,
 - (iv) vertscellen ifølge krav 10, eller
 - (v) enhver kombinasjon av (i) – (iv),
- og en farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynningsmiddel eller bærer.
12. Fremgangsmåte for å produsere antistoffet ifølge ethvert av kravene 1-6, som omfatter å dyrke vertscellen ifølge krav 10 ved betingelser og av en varighet som er tilstrekkelig for å produsere antistoffet.
13. (i) Antistoffet ifølge ethvert av kravene 1-6, (ii) polynukleotidet ifølge krav 7 eller 8, (iii) vektoren ifølge krav 9, (iv) vertscellen ifølge krav 10, og/eller (v) den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling, forebygging eller demping av en hepatitt-B- og/eller hepatitt-D-infeksjon i et individ, som omfatter å administrere til individet en effektiv mengde av: (i), (ii), (iii), (iv) eller (v).

14. (i) Antistoffet (ii) polynukleotidet, (iii) vektoren, (iv) vertscellen, og/eller (v) den farmasøytiske sammensetningen, for anvendelse ifølge krav 13, videre omfattende å administrere til individet én eller flere av: (vi) en polymeraseinhibitor, 5 der polymeraseinhibitoren eventuelt omfatter Lamivudine, Adefovir, Entecavir, Telbivudin, Tenofovir, eller enhver kombinasjon derav, (vii) et interferon, der interferonet eventuelt omfatter IFNbeta og/eller IFNalfa, (viii) en sjekkpunktinhibitor, der sjekkpunktinhibitoren eventuelt omfatter et anti-PD-1-antistoff eller antigenbindende fragment derav, et anti-PD-L1-antistoff eller 10 antigenbindende fragment derav, og/eller et anti-CTLA4-antistoff eller antigenbindende fragment derav, (ix) en agonist av et stimulatorisk immunsjekkpunktmolekyl, eller (x) enhver kombinasjon av (vi) – (ix).
15. (i) Antistoffet (ii) polynukleotidet, (iii) vektoren, (iv) vertscellen, og/eller (v) 15 den farmasøytiske sammensetningen, for anvendelse ifølge krav 13 eller 14, der hepatitt-B-infeksjonen er kronisk hepatitt-B-infeksjon, og/eller individet har mottatt en levertransplantasjon, individet er ikke-immunisert mot hepatitt-B, individet er nyfødt og/eller individet gjennomgår eller har gjennomgått hemodialyse.