



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3898981 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C12N 15/55 (2006.01)

A61K 38/46 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

C12N 5/10 (2006.01)

C12N 9/16 (2006.01)

C12N 15/864 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.01.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.10.18
(86)	European Application Nr.	19845789.7
(86)	European Filing Date	2019.12.18
(87)	The European Application's Publication Date	2021.10.27
(30)	Priority	2018.12.18, US, 201862781380 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	Ultragenyx Pharmaceutical Inc., 60 Leveroni Court, Novato, CA 94949, USA
(72)	Inventor	TIPPER, Christopher, Novato, CA 94949, USA CLARK, Kelly Reed, Novato, CA 94949, USA WADSWORTH, Samuel, Novato, CA 94949, USA
(74)	Agent or Attorney	ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING GLYCOGEN STORAGE DISEASES
(56)	References Cited:	WO-A1-2015/081101 WO-A1-2018/140946 WO-A1-2016/106303 JANICE Y. CHOU ET AL: "Mutations in the glucose-6-phosphatase-[alpha] (G6PC) gene that cause type Ia glycogen storage disease", HUMAN MUTATION, vol. 29, no. 7, 1 July 2008 (2008-07-01), pages 921-930, XP055512547, US ISSN: 1059-7794, DOI: 10.1002/humu.20772 WAI HAN YIU ET AL: "Complete Normalization of Hepatic G6PC Deficiency in Murine Glycogen Storage Disease Type Ia Using Gene Therapy", MOLECULAR THERAPY, vol. 18, no. 6, 13 April 2010 (2010-04-13), pages 1076-1084, XP055174494, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2010.64 DWIGHT D KOEBERL ET AL: "AAV Vector-mediated Reversal of Hypoglycemia in Canine and Murine Glycogen Storage Disease Type Ia", MOLECULAR THERAPY : THE JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY, vol. 16, no. 4, 1 April 2008 (2008-04-01), pages 665-672, XP55699917, US ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2008.15 JANICE Y CHOU ET AL: "Recombinant AAV-directed gene therapy for type I glycogen storage diseases", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, vol. 11, no. 8, 28 August 2011 (2011-08-28), pages 1011-1024, XP055428897, ASHLEY, LONDON; GB ISSN: 1471-2598, DOI: 10.1517/14712598.2011.578067 LEE YOUNG MOK ET AL: "The upstream enhancer elements of the G6PC promoter are critical for optimal G6PC expression in murine glycogen storage disease type Ia", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, vol. 110, no. 3, 25 June 2013 (2013-06-25), pages 275-280, XP028754654, ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1016/J.YMGME.2013.06.014

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 nukleinsyremolekyl som omfatter en modifisert G6PC-promoter-/enhansersekvens (GPE-sekvens),
 - 5 der den modifiserte GPE-sekvensen mangler én eller flere sekvenser som er minst 80 % identisk med et Alu-element, der slikt Alu-element er valgt fra sammenhengende nukleotider 934 – 1127 (Alu-1), 1488 – 1823 (Alu-2) og 1995 – 2350 (Alu-3) ifølge SEQ ID nr. 6.
- 10 2. Rekombinant nukleinsyremolekyl ifølge krav 1, der den modifiserte GPE-sekvensen har en sekvens som er minst 80 % identisk med de sammenhengende nukleotidene 146 – 2123 ifølge SEQ ID nr. 1, eller minst 80 % identisk med enhver av SEQ ID nr. 7, 8, 9, 10, 11 eller 12.
- 15 3. Rekombinant nukleinsyremolekyl som omfatter en modifisert G6PC-promoter-/enhansersekvens (GPE-sekvens) ifølge krav 1 eller 2 og en G6Pase- α -kodende sekvens, der den modifiserte GPE-sekvensen er i stand til å styre uttrykkningen av den G6Pase- α -kodende sekvensen.
- 20 4. Rekombinant nukleinsyremolekyl ifølge krav 3, der den G6Pase- α -kodende sekvensen omfatter en sekvens som er identisk med SEQ ID nr. 3 eller SEQ ID nr. 4.
5. Rekombinant nukleinsyremolekyl ifølge krav 3 eller 4,
 - 25 der det rekombinante nukleinsyremolekylet videre omfatter en polyadenylerings(PolyA)-signalsekvens og/eller et intron.
6. Rekombinant nukleinsyremolekyl ifølge ethvert av kravene 3-5,

der det rekombinante nukleinsyremolekylet omfatter SEQ ID nr. 1 eller SEQ ID nr. 2.

7. Rekombinant vektor,

5 som omfatter det rekombinante nukleinsyremolekylet ifølge ethvert av kravene 3-6.

8. Rekombinant vektor ifølge krav 7,

der vektoren er en adeno-assosiert virusvektor (AAV-vektor).

10 9. Rekombinant vektor ifølge krav 8,

der AAV-vektoren er en AAV-serotype-8-vektor (AAV8-vektor).

10. Isolert vertscelle som omfatter det rekombinante nukleinsyremolekylet ifølge ethvert av kravene 1-6 eller den rekombinante vektoren ifølge ethvert av kravene 7-

15 9.

11. Fremgangsmåte for å øke rAAV-utbytte, som omfatter å levere den rekombinante vektoren ifølge ethvert av kravene 7, 8 eller 9 til en eukaryot vertscellekultur og høste rAAV fra den eucaryote cellekulturen.

20

12. Sammensetning som omfatter rekombinant vektor ifølge ethvert av kravene 7, 8 eller 9 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

13. Sammensetning ifølge krav 12 eller rekombinant vektor ifølge ethvert av
25 kravene 7, 8 eller 9, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle glykogenlagringssykdomstype Ia (GSD-Ia) hos et menneskeindivid, der fremgangsmåten omfatter administrering til menneskeindividet med en terapeutisk effektiv mengde av den rekombinante vektoren eller sammensetningen derav.

14. Sammensetning eller rekombinant vektor for anvendelse ifølge krav 13, der fremgangsmåten for behandling av glykogenlagringssykdomstype Ia (GSD-Ia) hos et menneskeindivid omfatter å administrere den rekombinante vektoren ved en dose
5 på omtrent 1×10^{11} til omtrent 1×10^{14} genomkopier (GC)/kg.
15. Rekombinant adeno-assosiert virus (rAAV) for behandlingen av GSD-Ia, der nevnte rAAV omfatter et AAV-kapsid og et vektorgenom pakket deri, der nevnte vektorgenom omfatter:
- 10 (a) en AAV-5'-invertert terminalrepetisjonssekvens (ITR-sekvens),
- (b) en promoter-/enhansersekvens som omfatter de sammenhengende nukleotidene 146 – 2123 ifølge SEQ ID nr. 1,
- (c) en kodende sekvens som koder for en glukose-6-fosfatase-alfa (G6Pase- α), og
- 15 (d) en AAV-3'-ITR.
16. rAAV ifølge krav 15, der G6Pase- α omfatter en aminosyresekvens som er 90 % identisk med SEQ ID nr. 5 og/eller den kodende sekvensen som koder for G6Pase- α er minst 90 % identisk med SEQ ID nr. 3 eller SEQ ID nr. 4.

20

25