

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

- (10) **FI/EP3999119 T3**
- (12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**
- (45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning - **01.11.2024**
Translation available to the public
- (97) Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för **11.09.2024**
det europeiska patentet - Date of grant of European patent
- (51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
A61K 48/00 (2006 . 01)
C07K 14/015 (2006 . 01)
C12N 15/864 (2006 . 01)
- (96) Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan - **EP20740418.7**
European patent application
- (22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.07.2020**
- (97) Patenttihakemuksen julkiseksitulospäivä - Patentansökans **25.05.2022**
publiceringsdag - Patent application available to the public
- (86) Kansainvälinen hakemus - Internationell **15.07.2020 PCT/IB2020056635**
ansökan - International application
- (30) Etuoikeus - Prioritet - Priority
15.07.2019 NL NL2023505

- (73) Haltija - Innehavare - Holder
1• Meiragtx UK II Limited, 92 Britannia Walk , London N1 7NQ , (GB)
2• University Of Heidelberg, Grabengasse 1 , 69117 Heidelberg , (DE)

- (72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor
1• VAN DER SANDEN, Sabine Maria Gertrude, Geerdinkhof 274 , 1103 RA Amsterdam , (NL)
2• SNOEK, Susanne Anna, Zevenhuizerlaan 87 , 1851 MT Heiloo , (NL)
3• BROEKSTRA, Niels, De Veenderij 28 , 2421 HJ Nieuwkoop , (NL)
4• FINN, Jonathan Douglas, 1059 Franklin Street , Melrose, Massachusetts 02176 , (US)
5• GRIMM, Dirk, Hauptstrasse 79 , 69117 Heidelberg , (DE)
6• BÖRNER, Kathleen, Lutherische Kirchgasse 10 , 69189 Schriesheim , (DE)

- (74) Asiamies - Ombud - Agent
Zacco Sweden AB, P.O. Box 5581 Löjtnantsgatan 21 , 114 85 Stockholm , (SE)

- (54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
MUOKATTUJA AAV-KAPSIDIPROTEIINEJA NIVELTULEHDUSSAIRAUDEN HOITON
MODIFIED AAV CAPSID PROTEINS FOR TREATMENT OF ARTHRITIC DISEASE

5 PATENTTIVAATIMUKSET

1. Rekombinantti adenoassioituneen viruksen (rAAV) virioni, joka käsittää muokattua kapsidiproteiinia ja promoottorin, joka on liittynyt toiminnallisesti kohdegeenituotetta koodittavaan nukleotidisekvenssiin, jolloin rAAV-virioni on tarkoitettu käytettäväksi niveltulehdussairauden hoidossa tai ehkäisyssä tai

10 käytettäväksi niveltulehdussairauteen liittyvän oireen hoidossa tai ehkäisyssä, jolloin oireena on yhden tai useamman artriittisen nivelen nivelkipu tai tulehdus,

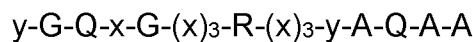
jolloin

(i) kohdegeenituote on IL-6:n estäjä ja

15 (ii) muokattu kapsidiproteiini käsittää proteiinin C-terminaaliosassa aminohapposekvenssin Z, jonka tähteet ovat esillä kapsidiproteiinin pinnalla, ja jolloin aminohapposekvenssi Z:

a. käsittää kaavan I mukaisten aminohappotähteiden sekvenssin tai koostuu siitä:

20



jossa x on yksittäinen aminohappotähde ja jossa y on 0, 1 tai 2 aminohappotähdettä;

25 b. on sijainnissa, joka vastaa asemaa 130–170, edullisesti 140–160 aminohappotähdettä villikannan AAV-kapsidiproteiinin C-päästä; ja

c. aminohapposekvenssi Z on sekvenssiltään vähintään 90-prosenttisesti identtinen sellaisen aminohapposekvenssin kanssa, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu sekvensseistä SEQ ID NO: 8–12,

30 ja jolloin muokattu kapsidiproteiini saa aikaan vähintään kaksinkertaisen ilmentymisen lisääntymisen verrattuna muokkaamattomaan kapsidiproteiiniin, jolla on SEQ ID NO: 19, kun ne testataan samoissa olosuhteissa.

35 **2.** Patenttivaatimuksen 1 mukaisesti käytettävä rAAV-virioni, jolloin aminohapposekvenssillä Z on vähintään 95-prosenttisesti identtinen sekvenssi suhteessa aminohapposekvenssiin, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu

5 sekvensseistä SEQ ID NO: 8–12.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisesti käytettävä rAAV-virioni, jolloin IL-6:n estäjä
valitaan ryhmästä, joka koostuu IL-6-reseptorin antagonistista, humanisoidusta
monoklonaalisesta IL-6-vasta-aineesta, kimeerisestä monoklonaalisesta IL-6-vasta-
10 aineesta, humanisoidusta kanin monoklonaalisesta IL-6-vasta-aineesta ja liukoisesta
IL-6-reseptorista.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukaisesti käytettävä rAAV-virioni, johon pätee vähintään
yksi seuraavista:

- 15 i) IL-6-reseptorin antagonisti on vähintään toinen tosilitsumabista ja
sarilumabista
ii) humanisoitu monoklonaalinen IL-6-vasta-aine on vähintään toinen
olokitsumabista ja sirukumabista
iii) kimeerinen monoklonaalinen IL-6-vasta-aine on siltusimabi ja
20 iv) humanisoitu kanin monoklonaalinen IL-6-vasta-aine on klatsakitsumabi.

5. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukaisesti käytettävä rAAV-virioni, jossa
promoottori on konstitutiivinen promoottori tai indusoituva promoottori.

25

6. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukaisesti käytettävä rAAV-virioni, jossa
promoottori on NFκB-vasteellinen promoottori, edullisesti NFκB-vasteellinen CMV-
promoottori, edullisesti NFκB-vasteellinen minimaalinen CMV-promoottori.

30 7. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukaisesti käytettävä rAAV-virioni, jossa
sekvenssi Z sisältyy muokattuun kapsidiproteiiniin sijainnissa, jota edustaa kaava II:

EEEIxxxxPVATExxGxxxxNxQy - Z -

(x)_nLPGMVWQxRDVYLQGPIWAKIPHTDG

35

a. jossa Z, x ja y ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltyjä ja

5 b. jossa n on 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 tai 15.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1–7 mukaisesti käytettävä rAAV-virioni, jossa kapsidiproteiini käsittää aminohapposekvenssin, joka on valittu ryhmästä, joka
10 koostuu seuraavista:

i) aminohapposekvenssi, jonka sekvenssi on vähintään 70-prosenttisesti identtinen sellaisen aminohapposekvenssin kanssa, jolla on SEQ ID NO: 1 ja jossa aminohapot asemissa 588–602 sekvenssissä SEQ ID NO: 1 ovat sekvenssiltään vähintään 90-prosenttisesti identtisiä sekvenssin SEQ ID NO:
15 11 kanssa

ii) aminohapposekvenssi, jonka sekvenssi on vähintään 70-prosenttisesti identtinen sellaisen aminohapposekvenssin kanssa, jolla on SEQ ID NO: 2 ja jossa aminohapot asemissa 585–602 sekvenssissä SEQ ID NO: 2 ovat sekvenssiltään vähintään 90-prosenttisesti identtisiä sekvenssin SEQ ID NO:
20 10 kanssa

iii) aminohapposekvenssi, jonka sekvenssi on vähintään 70-prosenttisesti identtinen sellaisen aminohapposekvenssin kanssa, jolla on SEQ ID NO: 3 ja jossa aminohapot asemissa 587–601 sekvenssissä SEQ ID NO: 3 ovat sekvenssiltään vähintään 90-prosenttisesti identtisiä sekvenssin SEQ ID NO:
25 9 kanssa

iv) aminohapposekvenssi, jonka sekvenssi on vähintään 70-prosenttisesti identtinen sellaisen aminohapposekvenssin kanssa, jolla on SEQ ID NO: 4 ja jossa aminohapot asemissa 586–600 sekvenssissä SEQ ID NO: 4 ovat sekvenssiltään vähintään 90-prosenttisesti identtisiä sekvenssin SEQ ID NO:
30 8 kanssa

v) aminohapposekvenssi, jonka sekvenssi on vähintään 70-prosenttisesti identtinen sellaisen aminohapposekvenssin kanssa, jolla on SEQ ID NO: 5 ja jossa aminohapot asemissa 588–602 sekvenssissä SEQ ID NO: 5 ovat sekvenssiltään vähintään 90-prosenttisesti identtisiä sekvenssin SEQ ID NO:
35 9 kanssa

vi) aminohapposekvenssi, jonka sekvenssi on vähintään 70-prosenttisesti identtinen sellaisen aminohapposekvenssin kanssa, jolla on SEQ ID NO: 6 ja

5 jossa aminohapot asemissa 588–602 sekvenssissä SEQ ID NO: 6 ovat
sekvenssiltään vähintään 90-prosenttisesti identtisiä sekvenssin SEQ ID NO:
8 kanssa, ja
vii) aminohapposekvenssi, jonka sekvenssi on vähintään 70-prosenttisesti
identtinen sellaisen aminohapposekvenssin kanssa, jolla on SEQ ID NO: 7 ja
10 jossa aminohapot asemissa 587–604 sekvenssissä SEQ ID NO: 7 ovat
sekvenssiltään vähintään 90-prosenttisesti identtisiä sekvenssin SEQ ID NO:
12 kanssa,
ja jolloin muokattu kapsidiproteiini saa aikaan vähintään kaksinkertaisen
ilmentymisen lisääntymisen, edullisesti ihmisen FLS-soluissa, verrattuna
15 muokkaamattomaan kapsidiproteiiniin, jolla on SEQ ID NO: 19, kun ne
testataan samoissa olosuhteissa.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1–6 tai 8 mukaisesti käytettävä rAAV-virioni, jossa
20 kapsidiproteiini käsittää aminohapposekvenssin, joka on valittu ryhmästä, joka
koostuu sekvensseistä SEQ ID NO:1–7, tai koostuu siitä.

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1–6, 8 tai 9 mukaisesti käytettävä rAAV-virioni, jossa
kapsidiproteiini käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 4 tai SEQ ID NO: 6.

25

11. rAAV-koostumus käytettäväksi niveltulehdussairauden hoidossa tai ehkäisyssä
tai käytettäväksi niveltulehdussairauteen liittyvän oireen hoidossa tai ehkäisyssä,
jolloin oireena on yhden tai useamman artriittisen nivelen nivelkipu tai tulehdus ja
jolloin rAAV-koostumus käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1–10 mukaista rAAV-
30 virionia ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta.

12. rAAV-koostumus ja immunosuppressantti käytettäväksi niveltulehdussairauden
hoidossa tai ehkäisyssä tai käytettäväksi niveltulehdussairauteen liittyvän oireen
hoidossa tai ehkäisyssä, jolloin oireena on yhden tai useamman artriittisen nivelen
35 nivelkipu tai tulehdus ja jolloin rAAV-koostumus on patenttivaatimuksen 11 mukainen
ja jolloin hoito tai ehkäisy käsittää rAAV-koostumuksen antamisen ja

5 immunosuppressantin antamisen yksilölle.

13. Jonkin patenttivaatimuksen 1–10 mukaisesti käytettävä rAAV-virioni, patenttivaatimuksen 11 mukaisesti käytettävä rAAV-koostumus tai patenttivaatimuksen 12 mukaisesti käytettävät rAAV-koostumus ja
10 immunosuppressantti, jolloin niveltulehdussairaus on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: nivelreuma (RA), lastenreuma, nivelrikko (OA), kihti, valekihti, spondylartriitti (SpA), nivelpsoriaasi, selkärankareuma, septinen niveltulehdus, niveltulehdus, idiopaattinen lastenreuma, nivelen korvaus ja Stillin tauti.

15 **14.** Jonkin patenttivaatimuksen 1–10 mukaisesti käytettävä rAAV-virioni tai patenttivaatimuksen 11 mukaisesti käytettävä rAAV-koostumus, jolloin rAAV-virioni ja/tai rAAV-koostumus annetaan systeemisesti ja/tai paikallisesti.

15. Patenttivaatimuksen 12 mukaisesti käytettävät rAAV-koostumus ja
20 immunosuppressantti, jolloin vähintään toinen rAAV-koostumuksesta ja immunosuppressantista annetaan paikallisesti.

16. Patenttivaatimuksen 14 mukaisesti käytettävät rAAV-virioni tai rAAV-koostumus ja/tai patenttivaatimuksen 15 mukaisesti käytettävät rAAV-koostumus ja
25 immunosuppressantti, jolloin paikallinen antaminen on nivelen sisään antamista.