

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI/EP3371316 T3**

(12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av
översättning - Translation available to the public **13.01.2023**

(80) Eurooppapatentin myöntämispäivä -
Meddelandedatum för det europeiska patentet -
Date of grant of European patent **19.10.2022**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C12N 15/86 (2006.01)
A61K 39/29 (2006.01)
C12N 15/36 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)

(86) Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan **EP16791573.5**
- European patent application

(86) (22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **03.11.2016**

(87) Patentihakemuksen julkiseksitulospäivä -
Patentansökans publiceringsdag -
Patent application available to the public **12.09.2018**

(86) Kansainvälinen hakemus - **03.11.2016 PCT/EP2016076591**
Internationell ansökan - International
application

(30) Etuoikeus - Prioritet - Priority
04.11.2015 US 201562250639 P

(73) Haltija - Innehavare - Proprietor
1 • Hookipa Biotech GmbH, Helmut-Qualtinger-Gasse 2, 1030 Wien, ITÄVALTA, (AT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor
1 • MONATH, Thomas, 21 Finn Road, Harvard, Massachusetts 01451, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • COHEN, Katherine, Hermannsgasse 6/44, 1070 Wien, ITÄVALTA, (AT)
3 • BAUMGARTL-STRASSER, Vera, Süßfeldstrasse 46, 3002 Purkersdorf, ITÄVALTA, (AT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent
Boco IP Oy Ab, Kansakoulukatu 3, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
ROKOTTEITA HEPATIITTI B -VIRUSTA VASTAAN
Vaccin mot hepatit B-virus
VACCINES AGAINST HEPATITIS B VIRUS

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer - References cited
WO-A1-2006/125983, WO-A1-2009/083210

ROKOTTEITA HEPATIITTI B -VIRUSTA VASTAAN

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Infektiivinen arenaviruksen virusvektori, jossa arenaviruksen avoin lukukehys on poistettu ja korvattu nukleotidisekvenssillä, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu:
 - 5 a. nukleotidisekvenssistä, joka koodittaa HBV:n HBc-proteiinia tai sen antigeenista fragmenttia;
 - b. nukleotidisekvenssistä, joka koodittaa HBV:n HBs- ja HBc-proteiinien tai niiden antigeenisten fragmenttien fuusiota; ja
 - c. nukleotidisekvenssistä, joka koodittaa HBV:n pre-S2/S-proteiinia tai sen antigeenista fragmenttia;
- 10 jossa virusvektori kykenee saamaan aikaan T-soluvasteen HBV:n HBc-proteiinia, HBV:n HBs- ja HBc-proteiinien fuusiota, HBV:n pre-S2/S-proteiinia tai niiden antigeenista fragmenttia vastaan.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen virusvektori, jossa
 - (i) HBc-proteiini tai sen antigeeninen fragmentti käsittää aminohapposekvenssin, joka on 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %,
 - 15 96 %, 97 %, 98 %, 99 % tai 100 % identtinen aminohapposekvenssille, jota koodittaa nukleotidisekvenssi SEQ ID nro 2;
 - (ii) HBV:n HBs- ja HBc-proteiinien tai niiden antigeenisten fragmenttien fuusio käsittää aminohapposekvenssin, joka on 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % tai 100 % identtinen aminohapposekvenssille,
 - 20 jota koodittaa nukleotidisekvenssi SEQ ID nro 3; tai
 - (iii) pre-S2/S-proteiini tai sen antigeeninen fragmentti käsittää aminohapposekvenssin, joka on 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % tai 100 % identtinen aminohapposekvenssille, jota koodittaa nukleotidisekvenssi SEQ ID nro 1.
- 25 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen virusvektori, joka käsittää ainakin kaksi tai ainakin kolme seuraavista:
 - a. nukleotidisekvenssin, joka koodittaa HBV:n HBc-proteiinia tai sen antigeenista fragmenttia;
 - b. nukleotidisekvenssin, joka koodittaa HBV:n HBs- ja HBc-proteiinien tai niiden antigeenisten fragmenttien fuusiota; ja

c. nukleotidisekvenssin, joka koodittaa HBV:n pre-S2/S-proteiinia tai sen antigeenista fragmenttia;

valinnaisesti jossa nukleotidisekvenssien ekspressio tuottaa antigeenista proteiinikompleksia, joka saa aikaan neutraloivien vasta-aineiden korkeamman tiitterin kuin proteiinikompleksin komponenttien ekspressio erikseen.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen virusvektori, jossa arenavirus on:

(i) lymfosyyttinen koriomeningiittivirus;

(ii) replikaatiokyvytön ja muokattu sisältämään genomi, joka kykenee amplifioimaan ja ekspressoimaan geneettistä informaatiotaan infektoiduissa soluissa, mutta ei kykene tuottamaan lisää infektioivisia jälkeläispartikkeleita normaaleissa geneettisesti muokkaamattomissa soluissa;

(iii) bisegmentoitu ja replikaatiokyvytön; tai

(iv) trisegmentoitu ja replikaatiokyvytön.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen virusvektori, jossa arenaviruksen glykoproteiinia (GP) koodittava avoin lukukehys on deletoitu tai toiminnallisesti inaktivoitu.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen virusvektori, jossa infektiivistä arenaviruksen virusvektoria koodittava genominen informaatio on peräisin lymfosyyttisestä koriomeningiittiviruksesta tai Pichinde-viruksesta,

jossa valinnaisesti lymfosyyttinen koriomeningiittivirus on lymfosyyttisen koriomeningiittiviruksen klooni 13 -kanta tai lymfosyyttisen koriomeningiittiviruksen MP-kanta.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen virusvektori, jossa virusvektori käsittää genomisen segmentin, jossa genominen segmentti käsittää:

(i) nukleotidisekvenssin, joka on ainakin 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, ainakin 99 % tai 100 % identtinen sekvenssin SEQ ID nro 11 nukleotidien 1639 - 3315 sekvenssille tai sekvenssin SEQ ID nro 12 nukleotidien 1640 - 3316 sekvenssille; tai

(ii) nukleotidisekvenssin, joka koodittaa ekspressiotuotetta, jonka aminohapposekvenssi on ainakin 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, ainakin 99 % tai 100 % identtinen sekvenssin SEQ ID nro 11 nukleotidien 1639 - 3315 koodittamalle aminohapposekvenssille tai sekvenssin SEQ ID nro 12 nukleotidien 1640 - 3316 koodittamalle aminohapposekvenssille.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen virusvektori, jossa nukleotidisekvenssi ei vaikuta arenaviruksen kasvuun tai infektiivisyyteen.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 mukainen virusvektori, jossa arenavirus on infektiivinen replikaatiokyvytön arenaviruksen virusvektori, joka on muokattu sisältämään genomi, joka kykenee amplifioimaan ja ekspressoimaan geneettistä informaatiotaan infektoiduissa soluissa, mutta ei kykene tuottamaan lisää infektiivisiä jälkeläispartikkeleita normaaleissa geneettisesti muokkamattomissa soluissa, ja jossa arenaviruksen virusvektorin antaminen kohteelle indusoi pitkäkestoisesta immuunivasteesta HBV:n HBc-proteiinia, HBV:n HBs- ja HBc-proteiinien fuusiota, HBV:n pre-S2/S-proteiinia tai niiden antigeenista fragmenttia vastaan,

10 valinnaisesti jossa

(i) pitkäkestoinen immuunivaste indusoi havaittavan vasta-ainetiitterin HBV:n HBc-proteiinia, HBV:n HBs- ja HBc-proteiinien fuusiota, HBV:n pre-S2/S-proteiinia tai niiden antigeenista fragmenttia vastaan; tai

(ii) pitkäkestoinen immuunivaste indusoi havaittavan vasta-ainetiitterin HBV:n HBc-proteiinia, HBV:n HBs- ja HBc-proteiinien fuusiota, HBV:n pre-S2/S-proteiinia tai niiden antigeenista fragmenttia vastaan vähintään ainakin neljän viikon ajaksi;

valinnaisesti jossa pitkäkestoinen immuunivaste kohottaa vasta-ainetiitteriä HBV:n HBc-proteiinia, HBV:n HBs- ja HBc-proteiinien fuusiota, HBV:n pre-S2/S-proteiinia tai niiden antigeenista fragmenttia vastaan ainakin 100 %:lla, ainakin 200 %:lla, ainakin 300 %:lla, ainakin 400 %:lla, ainakin 500 %:lla tai ainakin 1 000 %:lla.

10. Farmaseuttinen koostumus, immunogeeninen koostumus tai rokote, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1 - 9 mukaista virusvektoria ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

11. Jossain patenttivaatimuksessa 1 - 9 määritelty virusvektori tai patenttivaatimuksessa 10 määritelty farmaseuttinen koostumus, immunogeeninen koostumus tai rokote käytettäväksi menetelmässä, jolla hoidetaan tai ehkäistään hepatiitti B -virusinfektiota potilaassa.

12. Eristetty nukleinihappo, jossa nukleinihappo käsittää arenaviruksen genomisen segmentin, jossa genomisen segmentin yksi avoin lukukehys on deletoitu tai toiminnallisesti inaktivoitu, ja jossa genomisen segmentti käsittää yhden tai useamman seuraavista:

a. nukleotidisekvenssin, joka koodittaa HBV:n HBc-proteiinia tai sen antigeenista fragmenttia;

b. nukleotidisekvenssin, joka koodittaa HBV:n HBs- ja HBc-proteiinien tai niiden antigeenisten fragmenttien fuusiota; tai

c. nukleotidisekvenssin, joka koodittaa HBV:n pre-S2/S-proteiinia tai sen antigeenista fragmenttia;

- 5 jossa arenaviruksen genomisen segmentin käsittävä virusvektori kykenee saamaan aikaan T-soluvasteen HBV:n HBc-proteiinia, HBV:n HBs- ja HBc-proteiinien fuusiota, HBV:n pre-S2/S-proteiinia tai niiden antigeenista fragmenttia vastaan;

valinnaisesti jossa genominen segmentti on lyhyt segmentti, jossa glykoproteiinia (GP) koodittava avoin lukukehys on deletoitu.

- 10 13. Patenttivaatimuksessa 12 määritellyn arenaviruksen genomisen segmentin cDNA.

14. *In vitro* menetelmä infektiivisen replikaatiokyvyttömän arenaviruksen virusvektorin muodostamiseksi, menetelmän käsittäessä:

a. patenttivaatimuksen 13 mukaisen cDNA:n transfektoimisen isäntäsoluun;

b. isäntäsolun ylläpitämisen olosuhteissa, jotka ovat sopivia viruksen muodostumiselle; ja

- 15 c. infektiivisen replikaatiokyvyttömän arenaviruksen virusvektorin keräämisen;

jossa isäntäsolu ekspressoii genomisen segmentin avointa lukukehystä, joka on deletoitu tai toiminnallisesti inaktivoitu;

valinnaisesti jossa menetelmä käsittää lisäksi vaiheessa a. toisen arenaviruksen genomisen segmentin cDNA:n, L-proteiinin ORF:n käsittävän nukleinihapon ja/tai NP:n ORF:n käsittävän nukleinihapon transfektoimisen isäntäsoluun.

- 20 15. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää ensimmäistä infektiivistä replikaatiokyvyttöä arenaviruksen virusvektoria, joka on muokattu sisältämään genomi, joka kykenee amplifioimaan ja ekspressoimaan geneettistä informaatiotaan infektoituissa soluissa, mutta ei kykene tuottamaan lisää infektiivisiä jälkeläispartikkeleita normaaleissa geneettisesti muokkaamattomissa soluissa, jossa arenaviruksen yksi avoin lukukehys on poistettu ja korvattu ensimmäisellä nukleotidisekvenssillä, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu:

a. nukleotidisekvenssistä, joka koodittaa HBV:n HBc-proteiinia tai sen antigeenista fragmenttia;

b. nukleotidisekvenssistä, joka koodittaa HBV:n HBs- ja HBc-proteiinien tai niiden antigeenisten fragmenttien fuusiota; ja

c. nukleotidisekvenssistä, joka koodittaa HBV:n pre-S2/S-proteiinia tai sen antigeenista fragmenttia;

5 ja toista infektiivistä replikaatiokyvyttöä arenaviruksen virusvektoria, joka on muokattu sisältämään genomi, joka kykenee amplifioimaan ja ekspressoimaan geneettistä informaatiotaan infektoiduissa soluissa, mutta ei kykene tuottamaan lisää infektiivisiä jälkeläispartikkeleita normaaleissa geneettisesti muokkaamattomissa soluissa, jossa arenaviruksen yksi avoin lukukehys on poistettu ja korvattu toisella nukleotidisekvenssillä, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu:

a. nukleotidisekvenssistä, joka koodittaa HBV:n HBc-proteiinia tai sen antigeenista fragmenttia;

10 b. nukleotidisekvenssistä, joka koodittaa HBV:n HBs- ja HBc-proteiinien tai niiden antigeenisten fragmenttien fuusiota; ja

c. nukleotidisekvenssistä, joka koodittaa HBV:n pre-S2/S-proteiinia tai sen antigeenista fragmenttia;

15 jossa ensimmäinen ja toinen nukleotidisekvenssi on erilainen; jossa ensimmäinen virusvektori ja toinen virusvektori kykenevät saamaan aikaan T-soluvasteen HBV:n HBc-proteiinia, HBV:n HBs- ja HBc-proteiinien fuusiota, HBV:n pre-S2/S-proteiinia tai niiden antigeenista fragmenttia vastaan.

16. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 9 mukainen virusvektori tai patenttivaatimuksen 10 mukainen farmaseuttinen koostumus, immunogeeninen koostumus tai rokote tai patenttivaatimuksen 15 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa virusvektori, farmaseuttinen koostumus, immunogeeninen koostumus tai rokote on sopiva annettavaksi lihaksensisäisesti tai laskimonsisäisesti.