

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10)

FI/EP3529360 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

11.07.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

17.04.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C12N 15/113 (2010 . 01)
A61K 31/713 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP17800976.7

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

18.10.2017

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitilopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

28.08.2019

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

18.10.2017 PCT/US2017057218

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

18.10.2016 US US201662409816 P
16.03.2017 US US201762472525 P

14.11.2016 US US201662422028 P
25.08.2017 US US201762550426 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, (CH)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• WIJNGAARD, Peter, Livingston New Jersey 07039 USA c/o The Medicines Company 8 Sylvan Way, Parsippany NJ 07054, (US)

2• KALLEND, David, Wollerau Kanton Schwyz 88321 Switzerland c/o The Medicines Company 8 Sylvan Way, Parsippany NJ 07054, (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, P.O.Box 981, 00101 Helsinki, (FI)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**MENETELMIÄ SYDÄN- JA VERISUONITAPAHTUMIEN ENNALTAEHKÄISEMISEKSI PROPROTEIINI-KONVERTAASI-SUBTILISIINI-KEKSIINI
TYYPPI 9 (PCSK9) -PROTEIINIA VÄHENTÄMÄLLÄ**

**METHODS FOR PREVENTING CARDIOVASCULAR EVENTS THROUGH PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN KEXIN 9 (PCSK9) PROTEIN
REDUCTION**

PATENTTIVAATIMUKSET:

1. Interferoiva ribonukleinihappo (RNAi) -aine käytettäväksi (i) ateroskleroottisen valtimotaudin (ASCVD), ASCVD-riskiekvivalentin, sydän- ja verisuonitaudin (CVD) kohonneen riskin, heterotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian tai
 5 homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa kohteessa, tai (ii) sydän- ja verisuonitapahtuman ennaltaehkäisyssä tai ASCVD:n kehittymisen ennaltaehkäisyssä kohteessa;

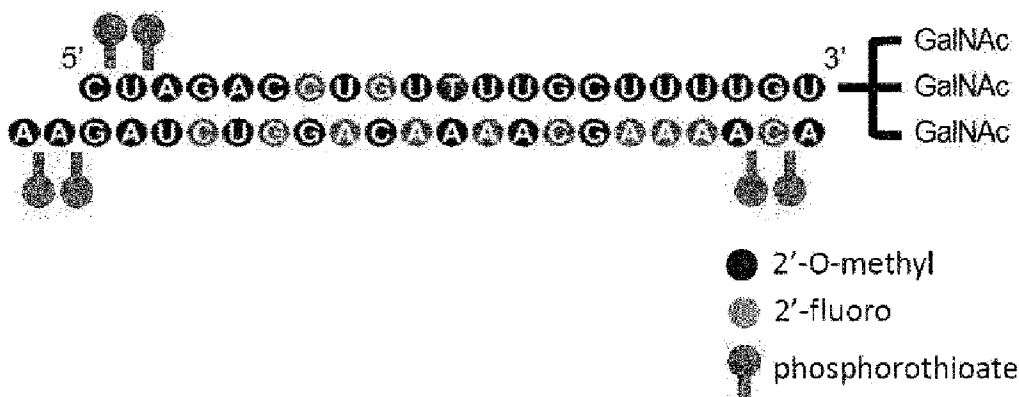
jossa RNAi-aine on kaksijuosteinen ribonukleinihappo, joka käsittää sense-juosteen ja antisense-juosteen, joka muodostaa kaksijuosteisen alueen, joka antisense-juoste
 10 käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 3 mukaisen nukleotidisekvenssin, ja sense-juoste käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 4 mukaisen nukleotidisekvenssin, jossa SEQ ID NO: 3 on 5'-asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa-3', jossa a, g, c, ja u ovat 2'-O-metyyli (2'-OMe) -A, -G, -C ja -U, vastaavasti; Af, Gf, Cf ja Uf ovat 2'-fluori-A, -G, -C ja -U, vastaavasti; ja s on fosforotioaattisidos, ja SEQ ID NO: 4 on 5'-
 15 csusagacCfuGfudTuugcuuuugu-3', jossa a, g, c ja u ovat 2'-O-metyyli (2'-OMe) -A, -G, -C ja -U, vastaavasti; Af, Gf, Cf ja Uf ovat 2'-fluori-A, -G, -C ja -U, vastaavasti; dT on 2'-deoksitymidiini; ja s on fosforotioaattisidos, ja jossa kaksijuosteisessa ribonukleinihapossa on kovalenttisesti sitoutunut triantennaarinen GalNAc-ligandi; ja
 jossa RNAi-aine on tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona
 20 annosteluohjelmassa, joka käsittää latausvaiheen, jota seuraa ylläpitovaihe, jossa latausvaihe käsittää RNAi-aineen antamisen vähintään kahdessa annoksessa, joiden välillä on aikaväli, jossa aikaväli on noin 90 päivää.

2. RNAi-aine käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 mukaisesti, jossa käyttö on ateroskleroottisen valtimotaudin (ASCVD), ASCVD-riskiekvivalentin, sydän- ja
 25 verisuonitaudin kohonneen riskin, heterotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian tai homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoitoon vähentämällä pienitiheyksistä lipoproteiinikolesterolia (LDL-C).

3. RNAi-aine käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisesti, jossa käyttö on ASCVD:n tai heterotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoitoon.

4. RNAi-aine käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 mukaisesti, jossa sydän- ja verisuonitapahtuma valitaan ei-fataalista sydäninfarktista, vakavasta toistuvasta iskemiasta, aivohalvauksesta ja oireisesta keuhkoemboliasta.
5. RNAi-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1–4 mukaisesti, jossa kohde noudattaa tiettyä ruokavaliota.
6. RNAi-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1–5 mukaisesti, jossa kohdetta hoidetaan lipidejä vähentävällä taustaterapialla.
7. RNAi-aine käytettäväksi patenttivaatimuksen 6 mukaisesti, jossa lipidejä vähentävä taustaterapia on statiiniterapia suurimmalla siedetyllä annoksella.
- 10 8. RNAi-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1–7 mukaisesti, jossa kohde on aikuinen ihminen.
9. RNAi-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1–8 mukaisesti, jossa kohde tarvitsee täydentävää LDL-C:n vähentämistä.
10. RNAi-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1–9 mukaisesti, jossa RNAi-
15 aineen antaminen kohteeseen alentaa LDL-C:n tasoa enemmän kuin noin 20 % verrattuna lähtötilanteen LDL-C-tasoon.
11. RNAi-aine käytettäväksi patenttivaatimuksen 10 mukaisesti, jossa LDL-C:n tason alentaminen enemmän kuin noin 20 %:lla verrattuna lähtötilanteen tasoon ylläpidetään
15 päivän ajan tai pidempään RNAi-aineen antamisen jälkeen.
- 20 12. RNAi-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1–11 mukaisesti, jossa latausvaiheessa annettavat vähintään kaksi annosta käsittävät kukin 100 mg – 500 mg RNAi-ainetta.
13. RNAi-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1–12 mukaisesti, jossa latausvaiheessa annettavat vähintään kaksi annosta käsittävät kukin 250 mg – 350 mg
25 RNAi-ainetta.
14. RNAi-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1–13 mukaisesti, jossa latausvaiheessa annettavat vähintään kaksi annosta käsittävät kukin noin 300 mg RNAi-ainetta.

15. RNAi-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1–14 mukaisesti, jossa ylläpitovaihe käsittää RNAi-aineen antamisen vähintään kahdessa annoksessa, joiden välillä on säännöllinen aikaväli, jossa säännöllinen aikaväli on 3–9 kuukautta.
16. RNAi-aine käytettäväksi patenttivaatimuksen 15 mukaisesti, jossa ylläpitovaiheessa annettavien vähintään kahden annoksen välinen säännöllinen aikaväli on noin 6 kuukautta.
17. RNAi-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 15–16 mukaisesti, jossa ylläpitovaiheessa annettavat vähintään kaksi annosta käsittävät kukin 100 mg – 500 mg RNAi-ainetta.
18. RNAi-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 15–17 mukaisesti, jossa ylläpitovaiheessa annettavat vähintään kaksi annosta käsittävät kukin 250 mg – 350 mg RNAi-ainetta.
19. RNAi-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 15–18 mukaisesti, jossa ylläpitovaiheessa annettavat vähintään kaksi annosta käsittävät kukin noin 300 mg RNAi-ainetta.
20. RNAi-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1–19 mukaisesti, jossa kaksijuosteinen ribonukleiinihappo käsittää ligandin, joka on N-asetyyligalaktosamiini (GalNAc) -johdannainen, joka on konjugoitu kaksijuosteisen ribonukleiinihapon sense-juosteen 3'-päähän.
21. RNAi-aine käytettäväksi patenttivaatimuksen 20 mukaisesti, jossa RNAi-aine on seuraavan kaavion mukainen:



22. RNAi-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1–21 mukaisesti, jossa RNAi-aine on formuloitu sopivaan farmaseuttiseen formulaatioon noin 200 mg/ml:n

määrässä siten, että formulaation antaminen kohteeseen noin 1,5 ml:n määrässä aikaansaa 300 mg:n kiinteän annoksen RNAi-ainetta.