



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2233149 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.07.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.02.10
(86)	European Application Nr.	10167232.7
(86)	European Filing Date	2008.10.16
(87)	The European Application's Publication Date	2010.09.29
(30)	Priority	2007.10.16, US, 980331 P
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Designated Extension States:	AL BA MK RS
(73)	Proprietor	ZymoGenetics, Inc., 1201 Eastlake Avenue East, Seattle, Washington 98102, US-USA ARES TRADING S.A., Zone Industrielle de l'Ouriettaz, 1170 Aubonne, CH-Sveits
(72)	Inventor	Broly, Herve, 3 chemin de la lisiere, F-33650 Saint Selve, FR-Frankrike Ponce Jr., Rafael A., 3818 Corliss Avenue N., Seattle, WA 98103, US-USA Graffner, Hans Otto Lennart, Slottsv 31, 252 84 Helsingborg, SE-Sverige Peano, Sergio, Via San Giovanni Bosco 49/D, I-10015 Ivrea (to), IT-Italia
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	Combination of transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor (TACI) and anti-CD20 agents for treatment of autoimmune disease
(56)	References Cited:	WO-A-2005/005462 WO-A-2006/068867 WO-A2-2007/134326 SILVERMAN G J ET AL: "B cell modulation in rheumatology" CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY - CANCER/IMMUNOMODULATION 200708 GB, vol. 7, no. 4, August 2007 (2007-08), pages 426-433, XP002515031 ISSN: 1471-4892 CHAN A ET AL: "Rescue therapy with anti-CD20 treatment in neuroimmunologic breakthrough disease [5]" JOURNAL OF NEUROLOGY 200711 DE, vol. 254, no. 11, November 2007 (2007-11), pages 1604-1606, XP002515032 STUVE O ET AL: "Clinical stabilization and effective B-lymphocyte depletion in the cerebrospinal fluid and peripheral blood of a patient with fulminant relapsing-remitting multiple sclerosis" ARCHIVES OF NEUROLOGY 200510 US, vol. 62, no. 10, October 2005 (2005-10), pages 1620-1623, XP002515033 ANOLIK ET AL: "New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies"

BAILLIERE'S BEST PRACTICE AND RESEARCH. CLINICAL REUMATOLOGY, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 19, no. 5, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 859-878, XP005140891 ISSN: 1521-6942

MUNAFO A ET AL: "Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of atacicept in healthy volunteers" EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY 200707 DE, vol. 63, no. 7, July 2007 (2007-07), pages 647-656, XP002515034 ISSN: 0031-6970

DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; September 2008 (2008-09), CARBONATTO MICHELA ET AL: "Nonclinical safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of atacicept" XP002515379 Database accession no. PREV200800586339 & TOXICOLOGICAL SCIENCES, vol. 105, no. 1, September 2008 (2008-09), pages 200-210, ISSN: 1096-6080

"InNexus Lead Candidate DXL625 Outperforms Rituxan in Additional Animal Studies" INTERNET CITATION, [Online] 2008, pages 1-2, XP002515036 INTERNET Retrieved from the Internet: URL:<http://www.scientificblogging.com/print/32525>> & INNEXUS BIOTECHNOLOGY, INC: "Presentation American Association for Cancer Research, San Diego, California" , 2008, pages 1-14, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.innexusbiotech.com/docs/AACR2008SLIDES.pdf>>

DILILLO DAVID J ET AL: "Maintenance of long-lived plasma cells and serological memory despite mature and memory B cell depletion during CD20 immunotherapy in mice." JOURNAL OF IMMUNOLOGY (BALTIMORE, MD. : 1950) 1 JAN 2008, vol. 180, no. 1, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 361-371, XP002515037 ISSN: 0022-1767

PONCE RAFAEL: "Preclinical support for combination therapy in the treatment of autoimmunity with atacicept." TOXICOLOGIC PATHOLOGY 2009 LNKD- PUBMED:19171929, vol. 37, no. 1, 2009, pages 89-99, XP002593220 ISSN: 1533-1601

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 ekstracellulært domene av en transmembranaktivator og kalsium-modulator og
5 cyklofilin ligand-interaktor (TACI) polypeptid som omfatter en utskilt form av SEQ
ID NO: 23 som har den modifiserte vevsplasminogen-aktiveringssignalsekvensen
(SEQ ID NO: 41) fjernet, og et anti-CD-20-middel omfattende et genetisk konstruert
kimerisk muse-/humant monoklonalt antistoff rettet mot CD20-antigenet, for
anvendelse ved reduksjon av B-celleantall i et pattedyr.
- 10 2. En terapeutisk effektiv mengde av et ekstracellulært domene av en transmembran-
aktivator og kalsium-modulator og cyklofilin ligand-interaktor (TACI) polypeptid som
omfatter en utskilt form av SEQ ID NO: 23 som har den modifiserte vevsplasminogen-
aktiveringssignalsekvensen (SEQ ID NO: 41) fjernet, og et anti-CD 20-middel som
15 omfatter et genetisk konstruert kimerisk muse-/humant monoklonalt antistoff rettet
mot CD20-antigenet, for anvendelse ved lindring av en B-celleregulert autoimmun
lidelse hos en pasient.
- 20 3. Et TACI-polypeptid som omfatter en utskilt form av SEQ ID NO: 23 som har den
modifiserte vevsplasminogen-aktiveringssignalsekvensen (SEQ ID NO: 41) fjernet, og
et anti-CD-20-middel som omfatter et genetisk konstruert kimerisk muse-/humant
monoklonalt antistoff rettet mot CD20-antigenet for anvendelse ifølge krav 2,
hvor den autoimmune lidelsen er valgt fra gruppen bestående av reumatoid artritt,
juvenil reumatoid artritt, systemisk lupus erythematosus (SLE), lupus nefritt (LN),
25 Wegeners sykdom, inflammatorisk tarmsykdom, idiopatisk trombocytopenisk purpura
(ITP), trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP), autoimmun trombocytopeni,
multippel sklerose, psoriasis, IgA-nefropati, IgM-polyneuropatier, myasthenia gravis,
vaskulitt, diabetes mellitus, Reynaulds syndrom, Sjøgrens syndrom og glomerulo-
nefritt.
- 30 4. Et TACI-polypeptid som omfatter en utskilt form av SEQ ID NO: 23 som har den
modifiserte vevsplasminogen-aktiveringssignalsekvensen (SEQ ID NO: 41) fjernet, og
et anti-CD-20-middel som omfatter et genetisk konstruert kimerisk muse-/humant
monoklonalt antistoff rettet mot CD20-antigenet for anvendelse ifølge krav 2, hvor den
35 autoimmune lidelsen er systemisk lupus erythematosus (SLE).
5. Et TACI-polypeptid som omfatter en utskilt form av SEQ ID NO: 23 som har den
modifiserte vevsplasminogen-aktiveringssignalsekvensen (SEQ ID NO: 41) fjernet, og

et anti-CD-20-middel som omfatter et genetisk konstruert kimerisk muse-/humant monoklonalt antistoff rettet mot CD20-antigenet for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor TACI-polypeptidet er for administrering i en dose på 1 til 25 mg/kg og anti-CD20-midlet er for administrering i en dose på 1 til 25 mg/kg.

5

6. Et TACI-polypeptid som omfatter en utskilt form av SEQ ID NO: 23 med den modifiserte vevsplasminogen-aktiveringssignalsekvensen (SEQ ID NO: 41) fjernet, og et anti-CD-20-middel som omfatter et genetisk konstruert kimerisk muse-/humant monoklonalt antistoff rettet mot CD20-antigenet for anvendelse ifølge krav 5, hvor TACI-polypeptidet er for administrering i en dose på ca. 20 mg/kg og anti-CD20-midlet er for administrering i en dose på ca. 20 mg/kg.

10

7. Et TACI-polypeptid som omfatter en utskilt form av SEQ ID NO: 23 med den modifiserte vevsplasminogen-aktiveringssignalsekvensen (SEQ ID NO: 41) fjernet, og anti-CD-20-midlet som omfatter et genetisk konstruert kimerisk muse-/humant monoklonalt antistoff rettet mot CD20-antigenet for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, i forbindelse med behandling ved hjelp av et immunsuppressivt medikament valgt fra gruppen bestående av cyklofosamid (CYC), azatioprin (AZA), cyklosporin A (CSA), mykofenolatmofetil (MMF), ikke-steroide anti-inflammatoriske midler (NSAIDer), glukokortikoid, prednison og sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDer).

15

20

8. En produksjonsartikkel omfattende:

25

30

35

en terapeutisk effektiv mengde av et ekstracellulært domene av et transmembran-aktivator og kalsium-modulator og cyklofilin ligand-interaktor (TACI) polypeptid som omfatter en utskilt form av SEQ ID NO: 23 som har den modifiserte vevsplasminogen-aktiveringssignalsekvensen (SEQ ID NO: 41) fjernet, og et anti-CD20-middel omfattende et genetisk konstruert kimerisk muse-/humant monoklonalt antistoff rettet mot CD20-antigenet, hvor den terapeutisk effektive mengden resulterer i en synergistisk reduksjon i antall av minne-B-celler; og en etikett, hvor merkingen indikerer at preparatet er for behandling av en B-celle-regulert autoimmun lidelse.