



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2470199 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/43 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.05.22
(86)	European Application Nr.	10812683.0
(86)	European Filing Date	2010.08.28
(87)	The European Application's Publication Date	2012.07.04
(30)	Priority	2009.08.28, US, 238113 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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Icahn School of Medicine at Mount Sinai, One Gustave L. Levy Place, New York, NY 10029, USA Genzyme Corporation, 50 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	SCHUCHMAN, Edward, H., 300 Lakeshore Drive, Haworth NJ 07641, USA DESNICK, Robert, J., 170 East 93rd Street, New York NY 10128, USA COX, Gerald, F., 48 Avon Circle, Needham MA 02494, USA ANDREWS, Laura, P., 32 Farm Road, Bolton MA 01740, USA MURRAY, James, M., 42 Wachusett Circle, Shrewsbury MA 01545, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	DOSE ESCALATION ENZYME REPLACEMENT THERAPY FOR TREATING ACID SPHINGOMYELINASE DEFICIENCY
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A2-2007/084737, US-A1- 2005 048 047, US-A1- 2007 280 925 DODGE J C ET AL: "Intracerebroventricular infusion of acid sphingomyelinase corrects CNS manifestations in a mouse model of Niemann-Pick A disease", EXPERIMENTAL NEUROLOGY, ACADEMIC PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 215, no. 2, 1 February 2009 (2009-02-01), pages 349-357, XP025875199, ISSN: 0014-4886, DOI: 10.1016/J.EXPNEUROL.2008.10.021 [retrieved on 2009-01-18] ZIEGLER R J ET AL: "Pulmonary delivery of recombinant acid sphingomyelinase improves clearance of lysosomal sphingomyelin from the lungs of a murine model of Niemann-Pick disease", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 97, no. 1, 1 May 2009 (2009-05-01), pages 35-42, XP026066935, ISSN: 1096- 7192, DOI: 10.1016/J.YMGME.2009.01.008 [retrieved on 2009-01-25]
------	----------------------	--

PATAT A A: "Designing and interpreting the results of first-time-to-man studies.", DIALOGUES IN CLINICAL NEUROSCIENCE SEP 2000, vol. 2, no. 3, September 2000 (2000-09), pages 203-212, XP002691900, ISSN: 1294-8322

SIMONARO CALOGERA M ET AL: "The demographics and distribution of type b Niemann-Pick disease: Novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations.", AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, vol. 71, no. 6, December 2002 (2002-12), pages 1413-1419, XP002691899, ISSN: 0002-9297

MIRANDA SILVIA R P ET AL: "Infusion of recombinant human acid sphingomyelinase into Niemann-Pick disease mice leads to visceral, but not neurological, correction of the pathophysiology", FASEB JOURNAL, vol. 14, no. 13, October 2000 (2000-10), pages 1988-1995, XP002691898, ISSN: 0892-6638

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. Syresfingomyelinase (ASM) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en syresfingomyelinasemangel hos et humant individ, hvor fremgangsmåten omfatter administrering av ASM:

(a) i et regime for fjerning/reduksjon av akkumulert sfingomyelinsubstrat omfattende:

(i) administrering av en innledende lav, ikke-toksisk dose av ASM, hvor nevnte initialdoseområde er fra 0,05 mg/kg til 0,275 mg/kg ASM;

(ii) administrasjon av suksessivt høyere doser av ASM og overvåkning av individet for en eller flere bivirkninger etter hver påfølgende dose som indikert ved forhøyet total bilirubinkonsentrasjon, forhøyet plasmamidceramidkonsentrasjon, forhøyet plasmakonsentrativt protein (CRP) konsentrasjon, eller en bivirkning som har en årsakssammenheng med behandling, hvor den suksessivt høyere dose er 0,1 til 1,0 mg/kg høyere enn forrige dose eller 0,1 til 0,5 mg/kg høyere enn forrige dose; og

(b) i et vedlikeholdsregime som omfatter administrering av en dose lik eller mindre enn den høyeste dosen tolerert av individet som vedlikeholdsdose for individet, hvor den høyeste dose tolerert av det humane individ er 1 mg/kg til 3 mg/kg.

2. ASM til anvendelse ifølge krav 1, hvor ASM er rekombinant human ASM (rhASM).

3. ASM til anvendelse ifølge krav 2, hvor den innledende dose er 0,1 mg/kg rhASM.

4. ASM til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor de suksessivt høyere doser administreres en, to, tre eller fire uker etter forrige dose.

5. ASM til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor den høyeste dosen som tolereres administreres til det menneskelige individ som vedlikeholdsdosen.

6. ASM til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor nevnte vedlikeholdsdose er en terapeutisk effektiv dose mindre enn den høyeste tolererte dose.

7. ASM til bruk i et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor fremgangsmåten videre omfatter overvåkning av individet under vedlikeholdsregimet for en eller flere ugunstige bivirkninger som indikert ved forhøyet bilirubin eller en bivirkning som har et årsakssammenheng med behandlingen; og justering av vedlikeholdsdosen.

8. ASM til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 7, hvor nevnte vedlikeholdsdose administreres til individet hver andre til fjerde uke.

9. ASM til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor den forhøyede totale bilirubinkonsentrasjon er en total bilirubinkonsentrasjon større enn 1,5 mg/dl som varer i mer enn 16 timer, 18 timer, 24 timer, 36 timer, 48 timer eller 72 timer, 5 dager, en uke, to uker eller tre uker etter administrering av dosen av ASM; nevnte forhøyede plasma ceramidkonsentrasjon er en plasmakeramidkonsentrasjon større enn 10 µg/ml 6 timer, 8 timer, 12 timer, 16 timer, 18 timer, 24 timer, 36 timer, 48 timer eller 72 timer etter administrering av dosen av ASM; eller nevnte forhøyede plasma-CRP-konsentrasjon er en plasma-CRP-konsentrasjon på over 12 mg/l 6 timer, 8 timer, 12 timer, 16 timer, 18 timer, 24 timer, 36 timer, 48 timer eller 72 timer etter administrering av dosen av ASM.

10. Syresfingomyelinase (ASM) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av syre-sfingomyelinase-mangel hos et individ, hvor fremgangsmåten omfatter administrering av ASM i et eskalerende doseringsregime med følgende sekvensielle doser:

(a) 0,1 mg/kg,

(b) 0,3 mg/kg og

(c) 0,6 mg/kg,

hvor hver dose administreres minst to ganger, og hver dose administreres med to ukers mellomrom, og hvor individet overvåkes for toksiske bivirkninger før økning av dosen til neste nivå.

11. ASM til anvendelse ifølge krav 10, hvor nevnte ASM er rekombinant human ASM (rhASM).

12. ASM til anvendelse ifølge krav 10 eller 11, hvor fremgangsmåten videre omfatter en sekvensiell dose på 1 mg/kg rhASM i det eskalerende doseringsregimet.

13. ASM til anvendelse ifølge krav 12, hvor fremgangsmåten videre omfatter en sekvensiell dose på 2 mg/kg rhASM i det eskalerende doseringsregime.

14. ASM til anvendelse ifølge krav 13, hvor fremgangsmåten videre omfatter en sekvensiell dose på 3 mg/kg rhASM i det eskalerende doseringsregimet.
15. ASM til anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvor dosene administreres intravenøst, intradermalt, subkutant eller intramuskulært.
16. ASM til anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvor den nevnte syre sfingomyelinasemangel er Niemann Pick Disease (NPD) type A eller NPD type B.
17. ASM til anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvor det menneskelige individ har en missensmutasjon i genet som koder for syrens sfingomyelinase, eller det menneskelige individ har en mutasjon i genet som koder for syrens sfingomyelinase, og mutasjonen er AR608.
18. ASM til anvendelse ifølge krav 17, hvor nevnte missensmutasjon er L302P, H421Y eller R496L.