



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2528945 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/22 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.12.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.10.26
(86)	European Application Nr.	11701735.0
(86)	European Filing Date	2011.01.28
(87)	The European Application's Publication Date	2012.12.05
(30)	Priority	2010.01.29, US, 299801 P 2010.07.06, US, 361687 P 2010.10.01, US, 388697 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 RS SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, US-USA
(72)	Inventor	SKOKOS, Dimitris, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **METHODS OF TREATING DIABETES WITH DLL4 ANTAGONISTS**

(56) References Cited:

WO-A2-2007/070671
WO-A2-2008/019144
WO-A2-2008/076379
WO-A2-2011/025964
KIM W ET AL: "Notch signaling in pancreatic endocrine cell and diabetes", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 392, no. 3, 24 December 2009 (2009-12-24), pages 247-251, XP026903691, ISSN: 0006-291X, DOI: DOI:10.1016/J.BBRC.2009.12.115 [retrieved on 2010-02-11]
JURYNCZYK ET AL: "Overcoming failure to repair demyelination in EAE: gamma-secretase inhibition of Notch signaling", JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHING CO, AMSTERDAM, NL, vol. 265, no. 1-2, 18 October 2007 (2007-10-18), pages 5-11, XP022419418, ISSN: 0022-510X, DOI: 10.1016/J.JNS.2007.09.007
JURYNCZYK MACIEJ ET AL: "Notch3 inhibition in myelin-reactive T cells down-regulates protein kinase C theta and attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis", JOURNAL OF IMMUNOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 180, no. 4, 15 February 2008 (2008-02-15), pages 2634-2640, XP002612518, ISSN: 0022-1767
NAOYA TAKEICHI ET AL: "Ameliorating effects of anti-Dll4 mAb on Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease", INTERNATIONAL IMMUNOLOGY, OXFORD UNIVERSITY PRESS, GB, vol. 22, no. 9, 1 September 2010 (2010-09-01), pages 729-738, XP002636532, ISSN: 0953-8178, DOI: 10.1093/INTIMM/DXQ059 [retrieved on 2010-08-03]

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. Deltaliknende ligand-4-antagonist (Dll4-antagonist) for anvendelse ved forebygging, behandling eller lindring av diabetes mellitus type 1 hos et individ,

hvor i antagonisten blokkerer en interaksjon mellom Dll4- og Notch-reseptor og diabetes forhindres, behandles eller lindres, og hvor i Dll4-antagonisten er et antistoff eller fragment derav som spesifikt binder hDll4 og blokkerer Dll4-Notchsignalveier, eller et fusjonsprotein omfattende det ekstracellulære domenet av Dll4 som er fusjonert til Fe-domenet av en human IgG.
2. Deltaliknende ligand 4-antagonist (Dll4-antagonist) for anvendelse i å redusere et blodglukosenivå assosiert med diabetes mellitus type 1 hos et individ med behov derav, hvor i antagonisten blokkerer en interaksjon mellom Dll4- og Notch-reseptor og blodglukosenivået senkes, og hvor i Dll4-antagonisten er et antistoff eller fragment derav som spesifikt binder hDll4 og blokkerer Dll4-Notch-signalveier, eller et fusjonsprotein omfattende det ekstracellulære domenet av Dll4 som er fusjonert til Fe-domenet av en human IgG.
3. Dll4-antagonisten for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor i antistoffet eller fragmentet derav omfatter en variabel tungkjederegion (HCVR) omfattende CDR1-, CDR2- og CDR3-tungkjedesekvenser av henholdsvis SEQ ID NO:22, 24 og 26, og en variabel lettkjederegion (LCVR) omfattende CDR1-, CDR2- og CDR3-lettkjedesekvenser av henholdsvis SEQ ID NO:30, 32 og 34.
4. Dll4-antagonisten for anvendelse ifølge krav 3, hvor i antistoffet eller fragmentet derav omfatter (a) en HCVR-sekvens ifølge SEQ ID NO:20 eller 116 og en LCVR-sekvens ifølge SEQ ID NO:28 eller 118, eller (b) en HCVR/LCVR-kombinasjon av SEQ ID NO:20/28 eller 116/118.

5. Dll4-antagonisten for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene i kombinasjon med minst et ytterligere terapeutisk middel valgt fra blodglukosesenkende middel, immunundertrykkende, anti-inflammatorisk middel, og smertestillende middel, eventuelt hvori:
 - 5 (i) det ytterligere terapeutiske midlet er minst ett valgt fra gruppen som består av insulin eller analoger derav, glukokortikoider, syklosporin, metotreksat, ikke-steroid anti-inflammatoriske midler (NSAID-er), TNF- α -antagonister, IL-1-antagonister, IL-6-antagonister, og opioider; og/eller
 - 10 (ii) Dll4-antagonisten, og minst ett ytterligere terapeutisk middel er for samtidig eller sekvensiell administrering.
6. Anvendelse av en deltaliknende ligand-4-antagonist (Dll4-antagonist) i fremstillingen av et medikament for forebygging, behandling eller lindring av diabetes mellitus type 1 hos et individ, hvori antagonisten blokkerer en interaksjon mellom Dll4- og Notch-reseptor, og hvori Dll4-antagonisten er et antistoff eller fragment derav som spesifikt binder hDll4 og blokkerer Dll4-Notch-signalveier, eller et fusjonsprotein omfattende det ekstracellulære domenet av Dll4 som er fusjonert til Fe-domenet av en human IgG.
- 20 7. Anvendelse av en deltaliknende ligand-4-antagonist (Dll4-antagonist) i fremstillingen av et medikament for å senke et blodglukosenivå assosiert med diabetes mellitus type 1 hos et individ, hvori antagonisten blokkerer en interaksjon mellom Dll4- og Notch-reseptor, og hvori Dll4-antagonisten er et antistoff eller fragment derav som spesifikt binder hDll4 og blokkerer Dll4-Notch-signalveier, eller et fusjonsprotein omfattende det ekstracellulære domenet av Dll4 som er fusjonert til Fe-domenet av en human IgG.
- 30 8. Anvendelsen ifølge krav 6 eller 7, hvori antistoffet eller fragmentet derav omfatter en variabel tungkjederegion (HCVR) omfattende CDR1-, CDR2- og CDR3-tungkjedesequenser av henholdsvis SEQ ID NO:22, 24 og 26, og en variabel

lettkjederegion (LCVR) omfattende CDR1-, CDR2- og CDR3-lettkjedesekvenser av henholdsvis SEQ ID NO:30, 32 og 34.

- 5 9. Anvendelsen ifølge krav 8, hvori antistoffet eller fragmentet derav omfatter (a) en HCVR-sekvens ifølge SEQ ID NO:20 eller 116, og en LCVR-sekvens ifølge SEQ ID NO:28 eller 118, eller (b) en HCVR/LCVR-kombinasjon av SEQ ID NO:20/28 eller 116/118.