



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2528946 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/22 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.01.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.11.16
(86)	European Application Nr.	11701933.1
(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 AUTOIMMUNE DISEASES WITH DLL4 ANTAGONISTS
(56)	References Cited:	WO-A2-2008/076379 WO-A2-2011/025964 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: 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 TAKEICHI NAOYA ET AL: "Ameliorating effects of anti-Dll4 mAb on Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease", INTERNATIONAL IMMUNOLOGY, vol. 22, no. 9, September 2010 (2010-09), pages 729-738, XP002636532, ISSN: 0953-8178

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/>

FREMGANGSMÅTER FOR Å BEHANDLE AUTOIMMUNE SYKDOMMER MED DLL4-ANTAGONISTER

PATENTKRAV

1. Deltaliknende ligand-4-antagonist (Dll4-antagonist) for anvendelse ved forebygging, behandling eller lindring av multippel sklerose, hvori Dll4-antagonisten er et antistoff eller fragment derav som spesifikt binder human Dll4 (hDll4) og blokkerer Dll4-
5 Notch-signalveier, og antagonisten blokkerer en interaksjon mellom Dll4- og Notch-reseptor, og øker dermed antallet Treg-celler og multippel sklerose forebygges, behandles eller lindres, og hvori antistoffet eller fragmentet derav omfatter en variabel tungkjederegion (HCVR) omfattende CDR1-, CDR2- og CDR3-tungkjedesekvenser ifølge henholdsvis SEQ ID NO: 22, 24 og 26, og en variabel lettkjederegion (LCVR) omfattende
10 CDR1-, CDR2- og CDR3-lettkjedesekvenser ifølge henholdsvis SEQ ID NO: 30 og 32 og 34.
2. Dll4-antagonisten for anvendelse ifølge krav 1, hvori:
 - (i) antistoffet eller fragmentet derav omfatter en HCVR-sekvens ifølge SEQ ID
15 NO:20 eller SEQ ID NO:116; og
 - (ii) antistoffet eller fragmentet derav omfatter en LCVR-sekvens ifølge SEQ ID NO:28 eller SEQ ID NO:118.
3. Dll4-antagonisten for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori antistoffet eller
20 fragmentet derav omfatter en HCVR/LCVR-kombinasjon ifølge SEQ ID NO:20/28 eller 116/118.
4. Dll4-antagonisten for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene i kombinasjon med minst ett ytterligere terapeutisk middel valgt fra
25 immunundertrykkende middel, anti-inflammatorisk middel, og smertestillende middel, eventuelt hvori:
 - (i) det ytterligere terapeutiske midlet er minst en utvalgt fra glukokortikoider, syklosporin, metotreksat, ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er), TNF- α -antagonister, IL-1-antagonister, IL-6-antagonister og opioider; eller

(ii) Dll4-antagonisten, og minst ett ytterligere terapeutisk middel er for samtidig eller sekvensiell administrering.

5. Anvendelse av en deltaliknende ligand-4-antagonist (Dll4-antagonist) i
 - 5 fremstillingen av et medikament for forebygging, behandling eller lindring av multippel sklerose, hvori Dll4-antagonisten er et antistoff eller fragment derav som spesifikt binder human Dll4 (hDll4) og blokkerer Dll4-Notch-signalveier, og antagonisten blokkerer en interaksjon mellom Dll4- og Notch-reseptor, og øker dermed antallet Treg-celler og multippel sklerose forebygges, behandles eller lindres, og hvori antistoffet eller fragmentet
 - 10 derav omfatter en variabel tungkjederegion (HCVR) omfattende CDR1-, CDR2- og CDR3-tungkjedesekvenser ifølge henholdsvis SEQ ID NO: 22, 24 og 26, og en variabel lettkjederegion (LCVR) omfattende CDR1-, CDR2- og CDR3-lettkjedesekvenser ifølge henholdsvis SEQ ID NO: 30 og 32 og 34.
- 15 6. Anvendelsen ifølge krav 5, hvori:
 - (i) antistoffet eller fragmentet derav omfatter en HCVR-sekvens ifølge SEQ ID NO:20 eller SEQ ID NO:116; og
 - (ii) antistoffet eller fragmentet derav omfatter en LCVR-sekvens ifølge SEQ ID NO:28 eller SEQ ID NO:118.
- 20 7. Anvendelsen ifølge krav 5 eller 6, hvori antistoffet eller fragmentet derav omfatter en HCVR/LCVR-kombinasjon ifølge SEQ ID NO: 20/28 eller 116/118.