



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3004896 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G01N 33/92 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.02.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.09.18
(86)	European Application Nr.	14735056.5
(86)	European Filing Date	2014.06.06
(87)	The European Application's Publication Date	2016.04.13
(30)	Priority	2013.06.07, US, 201361832302 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Genzyme Corporation, 50 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	CHUANG, Wei-Lien, 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807, USA COX, Gerald, F., 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807, USA ZHANG, X., Kate, 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	MARKER FOR ACID SPHINGOMYELINASE DISORDERS AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A2-2011/025996 MIRANDA S R 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, FED. OF AMERICAN SOC. FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, US, vol. 14, no. 13, 1 October 2000 (2000-10-01), pages 1988-1995, XP002691898, ISSN: 0892-6638, DOI: 10.1096/FJ.00-0014COM WASSERSTEIN ET AL: "Acid sphingomyelinase deficiency: Prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease", JOURNAL OF PEDIATRICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST. LOUIS, MO, US, vol. 149, no. 4, 27 September 2006 (2006-09-27), pages 554-559, XP005843654, ISSN: 0022-3476, DOI: 10.1016/J.JPEDS.2006.06.034 Horinouchi K, Erlich S, Perl DP, Ferlitz K, Bisgaier CL, Sandhoff K, Desnick RJ, Stewart CL, Schuchmann EH: "1995 Nature Publishing Group http://www.nature ", Nature, vol. 10 July 1995 (1995-07), pages 288-293, XP55136045, Retrieved from the Internet: URL: http://www.nature.com/ng/journal/v10/n3/pdf/ng0795-288.pdf [retrieved on 2014-08-22] CHUANG WEI-LIEN ET AL: "Lyso-sphingomyelin is elevated in dried blood spots of Niemann-

Pick B pati", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, ACADEMIC PRESS, AMSTERDAM, NL, vol. 111, no. 2, 7 December 2013 (2013-12-07), pages 209-211, XP028821355, ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1016/J.YMGME.2013.11.012

McGovern M, Wasserstein MP, Kirmse B, Duvall L, Schiano T, Thurberg BL, Richards S, Cox GF: "A phase 1 trial of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) enzyme replacement therapy in adults with ASM deficiency (ASMD)", , 12 November 2012 (2012-11-12), XP002728855, Retrieved from the Internet: URL:http://www.nnpdf.org/documents/niemann_pickposterICIEM09FINAL.pdf [retrieved on 2014-08-21] & SAVIC R AND SCHUCHMANN EH: "Use of Acid Sphingomyelinase for Cancer Treatment", THE ROLE OF SPHINGOLIPIDS IN CANCER DEVELOPMENT AND THERAPY,, vol. 117, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 91-115, XP009179780,

HE X ET AL: "Characterization of human acid sphingomyelinase purified from the media of overexpressing Chinese hamster ovary cells", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. PROTEIN STRUCTURE AND MOLECULAR ENZYMOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM; NL, vol. 1432, no. 2, 13 July 1999 (1999-07-13), pages 251-264, XP004278820, ISSN: 0167-4838, DOI: 10.1016/S0167-4838(99)00069-2

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. Terapeutisk middel for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle et menneske som har en syresfingomyelinasemangel (ASMD), hvori:

5 (a) første dose av et terapeutisk middel som har en første konsentrasjon for behandling av en ASMD administreres til individet; og

(b) andre dose av det terapeutiske midlet som har en andre konsentrasjon som er lik eller større enn den første konsentrasjonen administreres til individet hvis en biologisk prøve fra individet er blitt bestemt å ha et nivå av lyso-sfingomyelin (lyso-SPM) som er
10 mindre enn eller lik et referansenivå etter administrering av den første dosen, hvori det terapeutiske midlet omfatter en rekombinant human syresfingomyelinase (rhASM),

hvori den første dosen av det terapeutiske midlet omfatter 0,03 til 1,0 mg/kg av rhASM.

15 **2.** Terapeutisk middel for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle et menneske som har en syresfingomyelinasemangel (ASMD), hvori:

(a) det andre terapeutiske midlet administreres til individet gjentatte ganger; og

(b) periodisk måles nivået av lyso-sfingomyelin (lyso-SPM) i en biologisk prøve oppnådd etter administrering av en dose av det terapeutiske midlet til individet, hvori en
20 reduksjon av nivået av lyso-SPM sammenlignet med et referansenivå indikerer effektiviteten av det terapeutiske midlet,

hvori det terapeutiske midlet omfatter en rekombinant human syresfingomyelinase (rhASM),

hvori den første dosen av det terapeutiske midlet omfatter 0,03 til 1,0 mg/kg av rhASM.

25

3. Det terapeutiske midlet for anvendelsen ifølge krav 2, hvori nivået av lyso-sfingomyelin (lyso-SPM) måles i en biologisk prøve oppnådd fra tre dager til 4 uker etter den siste dosen fra individet og hvori dosen av det terapeutiske midlet er av økende konsentrasjon.

30

4. Det terapeutiske midlet for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori referansenivået er grunnlinjenivået av lyso-SPM til individet før enhver behandling med det terapeutiske midlet.

35 **5.** Det terapeutiske midlet for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori hver dose av det terapeutiske midlet administreres to uker etter den forrige dosen og har en økende konsentrasjon.

- 6.** Det terapeutiske midlet for anvendelsen ifølge krav 1, hvori hver dose av det terapeutiske midlet ved en gitt konsentrasjon administreres minst to ganger.
- 7.** Det terapeutiske midlet for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6,
5 hvori den biologiske prøven samles før administrering av den neste dosen.
- 8.** Det terapeutiske midlet for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvori den biologiske prøven er helblod, en tørket blodflekk, plasma eller serum.
- 10 **9.** Det terapeutiske midlet for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvori det terapeutiske midlet administreres intravenøst.
- 10.** Det terapeutiske midlet for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvori en vedlikeholdsdose av det terapeutiske midlet administreres videre, hvori
15 vedlikeholdsdosen er lik eller mindre enn den høyeste dosen av det terapeutiske midlet som tolereres av individet.
- 11.** Det terapeutiske midlet for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvori ASMD er Niemann-Pick sykdom (NPD) type A eller NPD type B.
- 20 **12.** Det terapeutiske midlet for anvendelsen ifølge krav 10, hvori en vedlikeholdsdose av det terapeutiske midlet administreres omfattende rhASM ved 1, 2 eller 3 mg/kg.