



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3062811 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.04.03
(86)	European Application Nr.	14800207.4
(86)	European Filing Date	2014.10.31
(87)	The European Application's Publication Date	2016.09.07
(30)	Priority	2013.11.01, US, 201361898539 P 2014.08.22, US, 201462040514 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	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA University Health Network (UHN), 190 Elizabeth Street R. Fraser Elliott Building Room 1S-417, Toronto, Ontario M5G 2C4, Canada
(72)	Inventor	PURCELL NGAMBO, Lisa Arleen, 88 Captain Shankey Drive, Garnerville, NY 10923, USA HIGGINS, Sarah, J., MaRS CentreToronto Medical Discovery Towers101 College StreetRm. 10-351, Toronto, ON M5G 1L7, Canada KAIN, Kevin, C., 27 Cortleigh Boulevard, Toronto, ON M4R 1K5, Canada
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **ANGIOPOIETIN-BASED INTERVENTIONS FOR TREATING CEREBRAL MALARIA**

(56) References
Cited: WO-A2-2006/035319
 WO-A1-2011/093851
 US-A1- 2011 027 286
 BIENVENU ANNE-LISE ET AL: "EFFECT OF EXOGENOUS ANGIOPOIETIN DURING
 EXPERIMENTAL CEREBRAL MALARIA", AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE &

HYGIENE, AMERICAN SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE, US, vol. 81, no. 5, suppl, 1 November 2009 (2009-11-01), page 43, XP009182403, ISSN: 0002-9637
PANOTE PRAPANSILP ET AL: "A clinicopathological correlation of the expression of the angiopoietin-Tie-2 receptor pathway in the brain of adults with Plasmodium falciparum malaria", MALARIA JOURNAL, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 12, no. 1, 5 February 2013 (2013-02-05), page 50, XP021139508, ISSN: 1475-2875, DOI: 10.1186/1475-2875-12-50

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.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av et modifisert angiopoietinprotein for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling, forebygging eller lindring av minst ett symptom, indikasjon eller komplikasjon av cerebral malaria, idet fremgangsmåten omfatter administrering av
5 sammensetningen til et individ med behov derav, hvori det modifiserte angiopoietinet omfatter et fusjonsprotein som omfatter minst ett fibrinogenlignende domene av angiopoietin-1 fusjonert til et immunglobulin-Fc-fragment.
- 2.** Sammensetningen for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori det
10 minst ene symptomet, indikasjonen eller komplikasjonen velges fra gruppen som består av feber, hodepine og myalgi etterfulgt av døsighet, forvirring, vaskulær lekkasje, tap av blod-hjernebarriereintegritet, forhøyet blodnivå av en endotel markør, eventuelt valgt fra gruppen som består av Ang1, Ang2, Tie2, vWF, ICAM-1, E-selektin og VCAM-1, sekvestrering av parasitiserte erythrocytter i hjernen,
15 svekket balanse eller koordinering, motorforringelse, splenomegali, tap av reflekser og selvbevarelse, mangel på hygienerelatert atferd, akutt lungeskade, kramper, tilpassing, koma og død.
- 3.** Sammensetningen for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori:
(a) det modifiserte angiopoietinet administreres i en dosering på 5 - 50 mg/kg av
20 individets kroppsvekt, eventuelt hvori det modifiserte angiopoietinet administreres som en dosering på 15 mg/kg av individets kroppsvekt; og/eller
(b) det modifiserte angiopoietinet administreres subkutant; og/eller
(c) det modifiserte angiopoietinet administreres i kombinasjon med et andre terapeutisk middel; og/eller
25 (d) det modifiserte angiopoietinet administreres i kombinasjon med et andre terapeutisk middel, og det andre terapeutiske midlet velges fra gruppen som består av et artemisinin, kinin og en variant eller derivat derav, eventuelt hvori det andre terapeutiske midlet er artesunat.
- 4.** Sammensetningen for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst
30 av kravene 1-3, hvori administrering av det modifiserte angiopoietinet øker overlevelse.

5. Sammensetningen for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori administrering av det modifiserte angiopoietinet beskytter blodhjernebarriereintegriteten.
6. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av et modifisert angiopoietinprotein for anvendelse i en fremgangsmåte for å forhindre alvorlig cerebral malaria i et individ som er infisert med *Plasmodium* spp., fremgangsmåten omfatter: (a) å velge et individ med mer enn 0,1 % parasitemi; og (b) administrering av den farmasøytiske sammensetningen til individet med behov derav, hvori det modifiserte angiopoietinet omfatter et fusjonsprotein som omfatter minst ett fibrinogenlignende domene av angiopoietin-1 fusjonert til et immunglobulin-Fc-fragment.
7. Sammensetningen for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 6, hvori administreringen av det modifiserte angiopoietinet forhindrer minst én indikasjon valgt fra gruppen som består av nevrologisk forringelse og vaskulær lekkasje, eventuelt hvori den minst ene indikasjonen av nevrologisk forringelse velges fra gruppen som består av svekket balanse eller koordinasjon, motorisk svekkelse, reflekstap og selvbevarelse, langvarig nevrokognitiv skade og forringelse, minnemangel, affektive forstyrrelser, mangel på hygienerelatert atferd, krampe og tilpassing.
8. Sammensetningen for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 6 eller 7, hvori administreringen av det modifiserte angiopoietinet forhindrer tap av blodhjernebarriereintegritet.
9. Sammensetningen for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 6-8, hvori:
- (a) det modifiserte angiopoietinet administreres i en dosering på 15 mg/kg av individets kroppsvekt; og/eller
 - (b) det modifiserte angiopoietinet administreres subkutan; og/eller
 - (c) det modifiserte angiopoietinet administreres i kombinasjon med et andre terapeutisk middel; eventuelt hvori det andre terapeutiske midlet er artesunat.
10. Sammensetningen for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 9, hvori

fusjonsproteinet omfatter et første fibrinogenlignende domene av angiopoietin-1 fusjonert ved sin C-terminale ende til den N-terminale enden av et Fc-fragment og Fc-fragmentet fusjonert ved sin C-terminale ende til den N-terminale enden av et andre fibrinogenlignende domene av angiopoietin-1.

- 5 **11.** Sammensetningen for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 10, hvori det modifiserte angiopoietin-1 er AngF1-Fc-F1.
- 12.** Sammensetningen for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvori Fc-fragmentet omfatter et IgG Fc-domene.
- 13.** Sammensetningen for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori IgG
10 Fc-domenet er et humant IgG1 Fc-domene.
- 14.** Sammensetningen for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 13, hvori det modifiserte angiopoietin-1 består av aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 2.