



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3085386 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 1/02 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.11.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.06.24
(86)	European Application Nr.	16162068.7
(86)	European Filing Date	2008.09.17
(87)	The European Application's Publication Date	2016.10.26
(30)	Priority	2007.09.17, US, 973024 P
(84)	Designated Contracting States:	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
(62)	Divided application	EP2556841, 2008.09.17
(73)	Proprietor	Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, USA
(72)	Inventor	PADHI, Ian Desmond, 1079 Via Impresso, Newbury Park, CA 91320, USA JANG, Graham Richard, 1730 NW Greenbrier Way, Seattle, WA 98177, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **METHOD FOR INHIBITING BONE RESORPTION**

(56) References
Cited: WO-A2-2008/115732
 WO-A2-2006/119107
 ANONYMOUS: "UCB on track", UCB NEWS, 14 December 2007 (2007-12-14), pages 1/3-3/3,
 XP002517457, Retrieved from the Internet: URL:http://hugin.info/133973/R/1176122/233_395.pdf

[retrieved on 2009-03-03]

REB: "Antikörper gegen Sclerostin", MEDICAL TRIBUNE, vol. 39, March 2007 (2007-03), page 12, XP002689219,

PADHI ET AL: "OC35 - Effects of anti-sclerostin monoclonal antibody in healthy postmenopausal women", OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL / SUPPLEMENT 1, vol. 19, 20 March 2008 (2008-03-20), page S19, XP002517556,

OMINSKY ET AL: "Sclerostin monoclonal antibody treatment increases bone strength in aged osteopenic ovariectomized rats", JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, vol. 21 (suppl. 1), 2006, page S44, XP002689214,

LÖWIK ET AL: "Wnt signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation", JOURNAL OF MUSCULOSKELETAL AND NEURONAL INTERACTIONS, vol. 6, 2006, page 357, XP002517456,

GAZZERRO ET AL: "Potential drug targets within bone morphogenetic protein signaling pathways", CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY, vol. 7, May 2007 (2007-05), pages 325-333, XP022078332,

PADHI ET AL: "Anti-sclerostin antibody increases markers of bone formation in healthy postmenopausal women", JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, vol. 22 (Suppl. 1), September 2007 (2007-09), page S37, XP002689215,

LI ET AL: "Treatment with an anti-sclerostin antibody increases bone mass by stimulating bone formation without increasing bone resorption in aged male rats", JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, vol. 22 (suppl. 1), September 2007 (2007-09), page S36, XP002689216,

ANONYMOUS: "Amgen presents denosumab and sclerostin antibody data at American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting", AMGEN MEDIA PRESS RELEASE, 2006, pages 1-3, XP002517455, Retrieved from the Internet:

URL:www.amgen.com/media/media_pr_detail.js p?releaseID=907028 [retrieved on 2009-02-26]

PADHI ET AL: "Anti-sclerostin antibody increases markers of bone formation in healthy postmenopausal women", Oasis, Online Abstract Submission and Invitation System, 18 September 2007 (2007-09-18), page 1, XP002517555, Retrieved from the Internet:

URL:www.abstractsonline.com/viewer/SearchResults.asp [retrieved on 2009-03-03]

MALONE ET AL: "Bone anabolism achieved by reducing sclerostin bioavailability with an anti sclerostin antibody", 37TH INTERNATIONAL SUN VALLEY WORKSHOP ON SKELETAL TISSUE BIOLOGY, AUGUST 5TH-8TH, 2007 37TH INTERNATIONAL SUN VALLEY WORKSHOP ON SKELETAL TISSUE BIOLOGY, AUGUST 5TH-8TH, 2007, pages 2-3, XP002517458, Retrieved from the Internet: URL:www.sunvalleyworkshop.org/Poster%20Presentations%20&%20Abstracts%202007.pdf [retrieved on 2009-02-26]

WARMINGTON K ET AL: "SCIEROSTIN ANTAGONISM IN ADULT RODENTS, VIA MONOCLONAL ANTIBODY MEDIATED BLOCKADE, INCREASES BONE MINERAL DENSITY AND IMPLICATES SCLEROSTIN AS A KEY REGULATOR OF BONE MASS DURING ADULTHOOD", JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, BLACKWELL SCIENCE, INC, US, vol. 19, 5 October 2004 (2004-10-05), page S56, XP009072609, ISSN: 0884-0431, DOI: 10.1359/JBMR.0301211

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/>

3085386

Patentkrav

1. Anti-sclerostin-antistoff eller fragment derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en benrelatert lidelse ved å øke benmineraltettheten hos et menneske, idet fremgangsmåten omfatter å administrere til mennesket anti-sclerostin-antistoffet eller fragment derav i en mengde på fra 1 mg/kg til 10 mg/kg, hvor anti-sclerostin-antistoffet eller fragment derav kryssblokkerer bindingen til sclerostin av antistoff Ab-4 som har en tungkjedesequens med SEQ ID NO: 137 og en lett kjedesequens med SEQ ID NO: 133 eller antistoff Ab-13 som har en tungkjedesequens med SEQ ID NO: 209 og en lett kjedesequens med SEQ ID NO: 205.
2. Antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvor:
- (a) fremgangsmåten hemmer benresorpsjon;
 - (b) mennesket er et menneske hos hvilket behandling med et paratyroideahormon eller analog derav er kontraindisert, eller et menneske hos hvilket behandling med bifosfonat er kontraindisert; eller
 - (c) mennesket er et menneske som lider av eller har risiko for hypokalsemi eller hyperkalsemi.
3. Antistoff for anvendelse ifølge krav 2, hvor mennesket som lider av eller har risiko for hypokalsemi eller hyperkalsemi, har hypokalsemi eller hyperkalsemi som følge av kronisk nyresykdom, nyresvikt, primær eller sekundær hyperparatyreose, pseudohyperparatyreose, hypoparatyreose, pseudohypoparatyreose, magnesiummangel, alvorlig hypermagnesemi, vitamin-D-mangel, hyperfosfatemi, akutt pankreatitt, hungry bone-syndrom, chelatdannelse, osteoblastiske metastaser, sepsis, kirurgi, kjemoterapi, neoplasisyndrom, hypoparatyreose, familiær hypokalsurisk hyperkalsemi, sarkoidose, tuberkulose, berylliose, histoplasmose, candidiasis, koksidioidomykose, histiocytose X, Hodgkins eller non-Hodgkins lymfom, Crohns sykdom, Wegeners granulomatose, pneumoni, silikoninduserte granulomer, administrasjon av tiaziddiuretika eller litium eller immobilisering.

3085386

4. Antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvor:

- 5 (A) fremgangsmåten er en hvor mengden av antistoff er virksom til å senke serumnivået av C-telopeptid av type I-kollagen (CTX) med i det minste 20% sammenlignet med forbehandlings- eller normalnivåer, ved 3 uker etter behandlingsstart, og hvor benresorpsjon hemmes;
- 10 (B) fremgangsmåten er en hvor en mengde av antistoff er virksom til å (a) senke serumnivå av CTX med i det minste 20% sammenlignet med forbehandlings- eller normalnivåer, ved 3 uker etter behandlingsstart, og (b) å forhøye serumnivå av en bendannelsesmarkør utvalgt fra gruppen bestående av serumnivå av benspesifikk alkalisk fosfatase (BSAP), serumnivå av aminoterminal utvidelse av peptid av prokollagen-type 1 (PINP), og serumnivå av osteokalsin (OstCa), med i det minste 20% sammenlignet med forbehandlings- eller normalnivåer, ved 3 uker etter behandlingsstart; eller
- 15 (C) fremgangsmåten omfatter: (a) å administrere til mennesket antistoffet i en første tidsperiode, hvor mengden er virksom til å øke benmineraltetthet i hofte, ryggstøyle, håndledd, finger, skinneben og/eller hæl med i det minste cirka 3%, og (b) å administrere til individet et anti-sclerostin-antistoff i en mengde på fra cirka 1 mg/kg til cirka 10 mg/kg i en andre tidsperiode som er
- 20 virksom til å opprettholde benmineraltetthet.

5. Antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvor:

- (a) mengden av anti-sclerostin-antistoff som administreres, er cirka 2 mg/kg eller cirka 3 mg/kg;
- 25 (b) antistoffet administreres til individet én gang annenhver uke; eller
- (c) antistoffet administreres til individet én gang i måneden.

- 6. Anti-sclerostin-antistoff eller fragment derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en benrelatert lidelse ved å øke benmineraltettheten hos et**
- 30 menneske, idet fremgangsmåten omfatter å administrere til et menneske anti-sclerostin-antistoffet eller fragment derav i en dose på fra 70 til 450 mg, hvor anti-sclerostin-antistoffet eller fragment derav kryssblokkerer bindingen til sclerostin av antistoff Ab-4 som har en tungkjedesequens med SEQ ID NO: 137 og en

3085386

lettkjedesekvens med SEQ ID NO: 133 eller antistoff Ab-13 som har en tungkjedesekvens med SEQ ID NO: 209 og en lettkjedesekvens med SEQ ID NO: 205.

- 5 **7.** Antistoff for anvendelse ifølge krav 6, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere en dose på cirka 140 mg eller en dose på cirka 210 mg.
8. Antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvor antistoffet eller fragment derav omfatter: a) CDR-sekvenser med SEQ ID NO:54, 55 og 56 og CDR-sekvenser med
- 10 SEQ ID NO:51, 52 og 53; b) CDR-sekvenser med SEQ ID NO:60, 61 og 62 og CDR-sekvenser med SEQ ID NO:57, 58 og 59; c) CDR-sekvenser med SEQ ID NO:48, 49 og 50 og CDR-sekvenser med SEQ ID NO:45, 46 og 47; d) CDR-sekvenser med SEQ ID NO:42, 43 og 44 og CDR-sekvenser med SEQ ID NO:39, 40 og 41; e) CDR-sekvenser med SEQ ID NO:275, 276 og 277 og CDR-sekvenser med SEQ ID
- 15 NO:287, 288 og 289; f) CDR-sekvenser med SEQ ID NO:278, 279 og 280 og CDR-sekvenser med SEQ ID NO:290, 291 og 292; g) CDR-sekvenser med SEQ ID NO:78, 79 og 80 og CDR-sekvenser med SEQ ID NO: 245, 246 og 247; h) CDR-sekvenser med SEQ ID NO:81, 99 og 100 og CDR-sekvenser med SEQ ID NO:248, 249 og 250; i) CDR-sekvenser med SEQ ID NO:101, 102 og 103 og CDR-sekvenser
- 20 med SEQ ID NO:251, 252 og 253; j) CDR-sekvenser med SEQ ID NO:104, 105 og 106 og CDR-sekvenser med SEQ ID NO:254, 255 og 256; k) CDR-sekvenser med SEQ ID NO:107, 108 og 109 og CDR-sekvenser med SEQ ID NO:257, 258 og 259; l) CDR-sekvenser med SEQ ID NO:110, 111 og 112 og CDR-sekvenser med SEQ ID NO:260, 261 og 262; m) CDR-sekvenser med SEQ ID NOs:281, 282 og 283 og
- 25 CDR-sekvenser med SEQ ID NO:293, 294 og 295; n) CDR-sekvenser med SEQ ID NO:113, 114 og 115 og CDR-sekvenser med SEQ ID NO:263, 264 og 265; o) CDR-sekvenser med SEQ ID NO:284, 285 og 286 og CDR-sekvenser med SEQ ID NO:296, 297 og 298; p) CDR-sekvenser med SEQ ID NO:116, 237 og 238 og CDR-sekvenser med SEQ ID NO:266, 267 og 268; q) CDR-sekvenser med SEQ ID
- 30 NO:239, 240 og 241 og CDR-sekvenser med SEQ ID NO:269, 270 og 271; r) CDR-sekvenser med SEQ ID NO:242, 243 og 244 og CDR-sekvenser med SEQ ID NO:272, 273 og 274; eller s) CDR-sekvenser med SEQ ID NO:351, 352 og 353 og CDR-sekvenser med SEQ ID NO:358, 359 og 360.

3085386

- 9.** Antistoff for anvendelse ifølge krav 8, hvor antistoffet eller fragment derav omfatter CDRH-1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 og CDR-L3, hvor (a) CDR-H1 er SEQ ID NO:245, CDR-H2 er SEQ ID NO:246, CDR-H3 er SEQ ID NO:247, CDR-L1 er SEQ ID NO:78, CDR-L2 er SEQ ID NO:79 og CDR-L3 er SEQ ID NO:80; eller (b) CDR-H1 er SEQ ID NO:269, CDR-H2 er SEQ ID NO:270, CDR-H3 er SEQ ID NO:271, CDR-L1 er SEQ ID NO:239, CDR-L2 er SEQ ID NO:240 og CDR-L3 er SEQ ID NO:241.
- 10.** Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor anti-sclerostin-antistoffet omfatter en CDR-H1 med SEQ ID No: 245, en CDR-H2 med SEQ ID No: 246, en CDR-H3 med SEQ ID No: 247, en CDR-L1 med SEQ ID No: 78, en CDR-L2 med SEQ ID No: 79 og en CDR-L3 med SEQ ID No: 80.
- 11.** Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor:
- (a) antistoffet er et humant antistoff, et humanisert antistoff, et monoklonalt antistoff eller et kimært antistoff; eller
 - (b) antistoffet viser en bindingsaffinitet for sclerostin med SEQ ID No: 1 på mindre enn eller lik med $1 \times 10^{-9} \text{M}$.
- 12.** Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor mennesket lider av en benrelatert lidelse valgt fra gruppen bestående av akondroplasi, kleidokranial dysostose, enkondromatose, fibrøs dysplasi, Gauchers sykdom, hypofosfatemisk rakitt, Marfans syndrom, multiple hereditære eksotoser, nevrofibromatose, osteogenesis imperfecta, osteopetrose, osteopoikilose, sklerotiske lesjoner, pseudartrose, pyogen osteomyelitt, periodontal sykdom, antiepileptikainduert bentap, primær og sekundær hyperparatyreose, familiær hyperparatyreoidisme-syndromer, vektløshetsindusert bentap, osteoporose hos menn, postmenopausalt bentap, osteoartritt, renal osteodystrofi, infiltrasjonslidelser i benene, oralt bentap, osteonekrose av kjeven, juvenil Pagets sykdom, meloreostose, metabolske bensykdommer, mastocytose, sigdcelleanemi/-sykdom, organtransplantasjonsrelatert bentap, nyretransplantasjonsrelatert bentap, systemisk lupus erythematosus, ankyloserende spondylitt, epilepsi, juvenile

3085386

arhritider, talassemi, mukopolysakkaridose, Fabrys sykdom, Turners syndrom, Downs syndrom, Klinefelters syndrom, lepra, Perthes' sykdom, adolescent idiopatisk skoliose, multisystemisk inflammatorisk lidelse med infantil debut, Winchesters syndrom, Menkes sykdom, Wilsons sykdom, iskemisk bensykdom (slik
5 som Calvé-Legg-Perthes sykdom, regional migratorisk osteoporose), anemiske tilstander, tilstander forårsaket av steroider, glukokortikoidindusert bentap, heparinindusert bentap, benmarglidelser, skjørbuk, malnutrisjon, kalkmangel, osteoporose, osteopeni, alkoholisme, kronisk leversykdom, postmenopausal tilstand, kroniske inflammatoriske tilstander, revmatoid artritt, inflammatorisk
10 tarmsykdom, ulcerøs kolitt, inflammatorisk kolitt, Crohns sykdom, oligomenoré, amenorré, graviditet, diabetes mellitus, hypertyreoidisme, thyreoidalidelser, parathyroidealidelser, Cushings sykdom, akromegali, hypogonadisme, immobilisering eller ikke-bruk, sympatisk refleksdystrofi-syndrom, regional osteoporose, osteomalasi, bentap assosiert med leddutskifting, HIV-assosiert
15 bentap, bentap assosiert med tap av veksthormon, bentap assosiert med cystisk fibrose, kjemoterapiassosiert bentap, tumorindusert bentap, kreftrelatert bentap, hormonablativt bentap, multiple myelomer, legemiddelindusert bentap, anorexia nervosa, sykdomsassosiert tap av ansiktsben, sykdomsassosiert tap av kranieben, sykdomsassosiert bentap i kjeven, sykdomsassosiert bentap i hjerneskillen,
20 aldringsassosiert bentap, aldringsassosiert tap av ansiktsben, aldringsassosiert tap av kranieben, aldringsassosiert bentap i kjeven, aldringsassosiert bentap i hjerneskillen og bentap assosiert med romfart.

13. Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor
25 mennesket er en postmenopausal kvinne.

14. Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor mennesket lider av osteoporose.

30 **15.** Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, som reduserer sclerostinbinding av Ab-4 eller Ab-13 med mellom 40% og 100%, 60% og 100%, 70% og 100% eller 80% og 100%.