



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3151853 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/51 (2006.01)
A61K 31/592 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.09.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.05.06
(86)	European Application Nr.	15802815.9
(86)	European Filing Date	2015.06.04
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.12
(30)	Priority	2014.06.04, SE, 1450678 2014.11.04, SE, 1451315
(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	Diamyd Medical AB, Kungsgatan 29, 111 56 Stockholm, Sverige
(72)	Inventor	ESSEN-MÖLLER, Anders, c/o Diamyd Medical ABKungsgatan 29, S-111 56 Stockholm, Sverige LUDVIGSSON, Johnny, c/o Linköpings Universitet, S-581 83 Linköping, Sverige
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	GLUTAMIC ACID DECARBOXYLASE (GAD) FOR USE IN THE TREATMENT OF AN AUTOIMMUNE DISEASE
(56)	References Cited:	US-A1- 2002 107 210 WO-A2-95/07992 WO-A2-2005/102374 WO-A2-2008/129426 WO-A1-97/12034 JIDE TIAN ET AL: "Combining Antigen-Based Therapy with GABA Treatment Synergistically Prolongs Survival of Transplanted β -Cells in Diabetic NOD Mice", PLOS ONE, vol. 6, no. 9, 22 September 2011 (2011-09-22), page e25337, XP055434119, DOI: 10.1371/journal.pone.0025337 DATABASE EUDRACT [Online] 25 July 2012 'Pilot trial to preserve residual insulin secretion in

children and adolescents with recent onset Type 1 diabetes by using GAD- antigen (Diamyd) therapy in combination with vitamin D and ibuprofen', XP055363340 Retrieved from CLINICAL TRIALS REGISTER Database accession no. 2012-003251-11

JEAN-FRANÇOIS BACH ET AL: "Tolerance to Islet Autoantigens in Type 1 Diabetes", ANNU. REV. IMMUNOL, vol. 19, 1 April 2001 (2001-04-01), pages 131-161, XP055434511, England ISBN: 978-0-7817-2058-8

LUDVIGSSON J.: 'Novel therapies in the management of type I diabetes mellitus' PANMINERVA MEDICA vol. 54, no. 4, 2012, pages 257 - 270, XP008185339

TISCH R ET AL: "IMMUNE RESPONSE TO GLUTAMIC ACID DECARBOXYLASE CORRELATES WITH INSULITIS IN NON-OBESE DIABETIC MICE", NATURE, MACMILLAN JOURNALS LTD., ETC, vol. 366, 4 November 1993 (1993-11-04), pages 72-75, XP002909567, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/366072A0

JOHNNY LUDVIGSSON: "The latest pharmacotherapy options for type 1 diabetes", EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, vol. 15, no. 1, 30 November 2013 (2013-11-30), pages 37-49, XP055434033, LONDON, UK ISSN: 1465-6566, DOI: 10.1517/14656566.2014.855197 DATABASE EUDRACT [Online] 24 April 2015 'Open label trial to evaluate the tolerability of a combination therapy consisting of GAD-alun (Diamyd), etanercept and vitamin D in children and adolescents newly diagnosed with type 1 diabetes', XP055363353 Retrieved from CLINICAL TRIALS REGISTER Database accession no. 2014-001323-76

MARVIN LIN ET AL: "Reversal of type 1 diabetes by a new MHC II-peptide chimera: "Single-epitope-mediated suppression" to stabilize a polyclonal autoimmune T-cell process", EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 40, no. 8, 10 June 2010 (2010-06-10), pages 2277-2288, XP055434122, ISSN: 0014-2980, DOI: 10.1002/eji.200940094

S. ROBERT ET AL: "Oral Delivery of Glutamic Acid Decarboxylase (GAD)-65 and IL10 by Lactococcus lactis Reverses Diabetes in Recent-Onset NOD Mice", DIABETES, vol. 63, no. 8, 27 March 2014 (2014-03-27) , pages 2876-2887, XP055351010, US ISSN: 0012-1797, DOI: 10.2337/db13-1236

PRESS RELEASE: 'Ny klinisk studie med Diamyds diabetesvaccin' WEDNESDAY 30 January 2013, pages 1 - 2, XP055362420 Retrieved from the Internet:
<URL:<http://www.diamyd.com/docs/pressClip.a.spx?section=investor&ClipID=738265>>

IVAN C GERLING ET AL: "The Thymus as a Site for Evaluating the Potency of Candidate [beta] Cell Autoantigens in NOD Mice", JOURNAL OF AUTOIMMUNITY, vol. 7, no. 6, 1 December 1994 (1994-12-01), pages 851-858, XP055434921, DOI: 10.1006/jaut.1994.1068

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/>

[EP3151853]

1

Patentkrav

- 5 **1.** Glutaminsyredekarboksylase (GAD) for anvendelse i en fremgangsmåte for forebygging og/eller behandling av en autoimmun sykdom valgt fra type 1 diabetes, autoimmun diabetes og latent autoimmun diabetes, omfattende å administrere til et individ en sammensetning omfattende glutaminsyredekarboksylasen ved injeksjon direkte i en lymfeknute.
- 10 **2.** Glutaminsyredekarboksylase for anvendelse ifølge krav 1, hvori GAD administreres i en mengde på 1-15 µg, mer foretrukket mellom 2 og 10 µg og mest foretrukket mellom 2 og 5 µg per injeksjon.
- 15 **3.** Glutaminsyredekarboksylase for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, der fremgangsmåten omfatter å administrere sammensetningen omfattende glutaminsyredekarboksylase minst 2 ganger, mer foretrukket minst 3 ganger og mest foretrukket minst 4 ganger, der hver administrering foregår med minst 14 dagers mellomrom, mer foretrukket minst 30 dagers mellomrom.
- 20 **4.** Glutaminsyredekarboksylase for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, der fremgangsmåten ytterligere omfatter å administrere en syklooksygenaseinhibitor til individet, hvori syklooksygenaseinhibitoren er valgt fra gruppen bestående av ibuprofen, deksibuprofen, naproksen, fenoprofen, ketoprofen, deksketoprofen, flurbiprofen, oksaprozin, loksoprofen, indometakin, tolmetin, sulindak, etodolak, ketorolak, dilofenak, aceklofenak, nabumeton,
- 25 acetylsalisylsyre, diflunisal (dolobid), salicylsyre, salsalat (disalkid), piroksikam, meloksikam, tenoksikam, droksikam, lornoksikam, isoksikam, mefenaminsyre, meklofenaminsyre, flufenaminsyre, tolfenaminsyre, celekoksib, rofekoksib, valdekoksib, parekoksib, lumirakoksib, etorikoksib og nimesulid.
- 30 **5.** Glutaminsyredekarboksylase for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, der fremgangsmåten ytterligere omfatter å administrere abatacept til individet.

[EP3151853]

2

6. Glutaminsyredekarboksylase for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, der fremgangsmåten ytterligere omfatter å administrere en TNF-alfainhibitor til individet, hvori TNF-alfainhibitoren er valgt fra gruppen bestående av adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab og infliksimab.

5

7. Glutaminsyredekarboksylase for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, der fremgangsmåten ytterligere omfatter å administrere vitamin-D eller gamma-amino-butyrynsyre til individet og/eller å eksponere individet for UVB-stråling.

10

8. Glutaminsyredekarboksylase for anvendelse ifølge krav 7, hvori administrering av vitamin-D og/eller eksponering for UVB-lys utføres i mellom 7 og 90 dager før administrering av sammensetningen omfattende minst ett betacelleautoantigen til individet.

15

9. Glutaminsyredekarboksylase for anvendelse ifølge krav 7 eller 8, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av vitamin-D i en mengde på 7000-70000 IU/uke i 3-48 måneder.

20

10. Glutaminsyredekarboksylase for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvori glutaminsyredekarboksylasen er formulert i aluminiumhydroksid (alum).

25

11. Glutaminsyredekarboksylase for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvori fremgangsmåten omfatter administrering til individet av en sammensetning omfattende en flerhet partikler, der hver har immobilisert på sin overflate minst ett første og minst ett andre antigen, hvori det første antigenet er glutaminsyredekarboksylase, og det andre antigenet er enten et tolerogen eller et betacelleautoantigen, der sammensetningen ytterligere eventuelt omfatter farmasøytisk akseptable adjuvanter, eksipienter, løsemidler og/eller buffere.

30

12. Glutaminsyredekarboksylase for anvendelse ifølge krav 11, hvori glutaminsyredekarboksylasen (GAD) er GAD-65.

[EP3151853]

3

13. Glutaminsyredekarboksylase for anvendelse ifølge krav 11 eller 12, hvori det andre antigenet er et tolerogen, slik som et nativt humant protein, slik som IL-10, humant serum albumin eller hemoglobin; eller gamma-amino-butyrynsyre.

5

14. Glutaminsyredekarboksylase for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 11-13, hvori hver partikkel har immobilisert på sin overflate 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10 ulike antigener valgt fra gruppen bestående av tolerogener og betacelleautoantigener.

10

15. Glutaminsyredekarboksylase for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, hvori den autoimmune sykdommen er type 1 diabetes.