



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3185957 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/573 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.10.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.06.01
(86)	European Application Nr.	15835924.0
(86)	European Filing Date	2015.08.27
(87)	The European Application's Publication Date	2017.07.05
(30)	Priority	2014.08.29, US, 201462044100 P 2015.04.21, US, 201562150596 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	Alnylam Pharmaceuticals, Inc., 675 West Kendall Street Henri A. Termeer Square, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	BETTENCOURT, Brian, Cambridge, MA 02142, USA

(54)	Title	PATISIRAN FOR USE IN TREATING TRANSTHYRETIN MEDIATED AMYLOIDOSIS
(56)	References Cited:	Ole Suhr: "Clinical Update on Patisiran Phase 2 Trials in Familial Amyloidotic Polyneuropathy", , 30 April 2014 (2014-04-30), XP055457817, DOI: 10.1186/s12883-017-0948-5 Retrieved from the Internet: URL: http://www.alnylam.com/web/assets/ALNY -Clinical-Update-Patisiran-Phase2-Trials-I SA2014.pdf [retrieved on 2018-03-08] ADAMS, D ET AL.: 'FAP Neuropathy And Emerging Treatments.' CURRENT NEUROLOGY AND NEUROSCIENCE REPORTS. vol. 14, no. 3, 01 March 2014, pages 1 - 12, XP009500518 SEKIJIMA, Y.: 'Recent Progress In The Understanding And Treatment Of Transthyretin Amyloidosis.' JOURNAL OF CLINICAL PHARMACY AND THERAPEUTICS. vol. 39, no. 3, 18 April 2014, pages 225 - 233, XP002760949 DOI: 10.1111/JCPT.12145 TERESA COELHO ET AL: "Safety and Efficacy of RNAi Therapy for Transthyretin Amyloidosis", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 369, no. 9, 29 August 2013 (2013-08-29), pages 819-829, XP055163313, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1208760 T. Coelho: "Phase 2 open-label extension study of patisiran, an investigational RNAi therapeutic for the treatment of familial amyloid polyneuropathy (S9.003)", Neurology, 21 April 2015 (2015-04-21), XP055457748, Retrieved from the Internet: URL: http://n.neurology.org/content/84/14_Supplement/S9.003 [retrieved on 2018-03-08]

Anon.: "Clinical Updates on ALN-TTR Programs Patisiran (ALN-TTR02) and ALN-TTRsc for the Treatment of Transthyretin Amyloidosis", International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy, 10 November 2013 (2013-11-10), XP055457779, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.alnylam.com/web/assets/ALNY-ISFAP-ALN-TTRprogram-Nov2013.pdf> [retrieved on 2018-03-08]

Anonymous: "The Study of an Investigational Drug, ALN-TTR02, for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis - Tabular View - ClinicalTrials.gov", , 15 April 2014 (2014-04-15), XP055457983, Retrieved from the Internet: URL:<https://web.archive.org/web/20140415012409/https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01960348> [retrieved on 2018-03-09]

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

- 5 **1.** Patisiran for anvendelse i en fremgangsmåte for å redusere en nevropati svekkelsesscore (NIS) eller en modifisert NIS (mNIS+7) hos et menneske som har en familiær amyloidotisk polynevropati, hvori ved administrering reduseres konsentrasjonen av serum-TTR-protein til under 50 µg/ml eller med minst 80 %, hvori patisiran er en steril formulering av et siRNA med DLin-MC3-DMA, DSPC, kolesterol og PEG2000-C-DMG i isotonisk fosfatbufret saltvann, der siRNA består av en senstråd med sekvensen GuAAccAAGAGuAuuccAudTdT og en antisenstråd med sekvensen AUGGAAuACUCUUGGUuACdTdT, hvori patisiran skal administreres via intravenøs infusjon i en dose på 0,3 mg/kg én gang hver tredje uke;
- 10 hvori det i tillegg anvendes en premedisinering som reduserer risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner, hvori premedikasjonen består av deksametason, paracetamol, en H2-blokker og en H1-blokker.
- 15 **2.** Patisiran for anvendelse ifølge krav 1, hvori administrering derav resulterer i en reduksjon på NIS eller mNIS+7 med minst 10 %.
- 20 **3.** Patisiran for anvendelse ifølge krav 1, hvori administrering derav resulterer i å stoppe økningen av NIS eller mNIS+7.
- 25 **4.** Patisiran for anvendelse ifølge krav 1, hvori ved administrering reduseres serum-TTR-proteinkonsentrasjonen til under 40 µg/ml, 25 µg/ml eller 10 µg/ml.
- 5.** Patisiran for anvendelse ifølge krav 1, hvori ved administrering reduseres serum-TTR-proteinkonsentrasjonen med minst 85 %, 90 % eller 95 %.
- 30 **6.** Patisiran for anvendelse ifølge krav 5, hvori patisiran skal administreres én gang hver 21. dag, eventuelt én gang hver 21. dag via en 70 minutters infusjon på 1 ml/min i 15 minutter etterfulgt av 3 ml/min i 55 minutter.
- 7.** Patisiran for anvendelse ifølge krav 5, hvori patisiran skal administreres med to doser hver 21.–28. dag via en 60 minutters infusjon på 3,3 ml/min eller via

EP3185957

2

en 70 minutters infusjon på 1,1 ml/min i 15 minutter etterfulgt av 3,3 ml/min i 55 minutter.

5 **8.** Patisiran for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori konsentrasjonen av serum-TTR-protein skal bestemmes av en immunkjemibasert analyse, en enzymkoblet immunsorbentanalyse (ELISA), en analyse for å bestemme vitamin A-konsentrasjon, en analyse for å bestemme RBP-konsentrasjon eller en analyse for å bestemme TTR-mRNA-konsentrasjon.

10 **9.** Patisiran for anvendelse ifølge krav 1, hvori
(i) H2-blokkeren er ranitidin eller famotidin; og/eller
(ii) H1-blokkeren er cetirizin, hydroksyzin eller fexofenadin.