



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3227675 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/17 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07K 14/71 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.07.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.03.15
(86)	European Application Nr.	15865213.1
(86)	European Filing Date	2015.12.03
(87)	The European Application's Publication Date	2017.10.11
(30)	Priority	2014.12.03, US, 201462086977 P 2014.12.05, US, 201462088478 P 2015.04.28, US, 201562153872 P 2015.06.10, US, 201562173782 P 2015.09.15, US, 201562218728 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
(73)	Proprietor	Celgene Corporation, 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, USA Accelaron Pharma Inc., 128 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	ATTIE, Kenneth M., 228 Marlborough Street, Boston, MA 02116, USA ROVALDI, Christopher, 24 Orchard Road, Swampscott, MA 01907, USA LAADEM, Abderrahmane, 12 Matthews Farm Road, Belle Mead, NJ 08502, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	ACTIVIN-ACTRII ANTAGONISTS AND USES FOR TREATING MYELODYSPLASTIC SYNDROME
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/020045 US-A1- 2012 028 276 US-A1- 2009 047 281

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. Aktivin-reseptor-type-II(ActRII)-signalhemmer for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av myelodysplastiske syndromer (MDS) hos et individ, hvor fremgangsmåten
5 omfatter:
- (a) å bestemme en prosentandel av erytroblaster i individet, som er ringsideroblaster; og
 - (b) å administrere en farmasøytisk virksom dose av ActRII-signalhemmeren på mellom 0,1 mg/kg og 2,0 mg/kg til individet, hvis i det minste 15%, 16%, 17%, 18%, 19% eller 20% av erytroblaster i individet er ringsideroblaster,
- 10 hvor nevnte ActRII-signalhemmer er et polypeptid, omfattende:
- (i) en aminosyresekvens som er i det minste 90% identisk med SEQ ID NO:7;
 - (ii) en aminosyresekvens som er i det minste 95% identisk med SEQ ID NO:7;
 - (iii) en aminosyresekvens som er i det minste 98% identisk med SEQ ID NO:7;
 - (iv) aminosyresekvensen av SEQ ID NO:7;
- 15 (v) en aminosyresekvens som er i det minste 90% identisk med SEQ ID NO:25;
- (vi) en aminosyresekvens som er i det minste 95% identisk med SEQ ID NO:25;
 - (vii) en aminosyresekvens som er i det minste 98% identisk med SEQ ID NO:25;
 - (viii) aminosyresekvensen av SEQ ID NO:25; eller
 - (ix) et fragment av det ekstracellulære domene av ActRIIB, hvor fragmentet består av
- 20 aminosyresekvensen av SEQ ID NO:23; en linker; og en Fc av et IgG.
2. ActRII-signalhemmer for anvendelse ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten oppnår:
- (a) en langsiktig reduksjon i prosentandelen av erytroblaster i individet, som er ringsideroblaster, sammenlignet med en åpningsprosentandel av erytroblaster i individet,
- 25 som er ringsideroblaster, hvor den langsiktige reduksjon er en reduksjon i prosentandelen av erytroblaster som bibeholdes i i det minste 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 18 eller 24 måneder etter tidsrommet for administrasjon av ActRII-signalhemmer; og/eller
- (b) en langsiktig økning i et hemoglobinnivå i individet sammenlignet med et åpningshemoglobinnivå i individet, hvor åpningshemoglobinnivået i individet er et
- 30 hemoglobinnivå i individet ved et tidsrom forut for administrering til individet av en første dose av ActRII-signalhemmeren; hvor den langsiktige økning er en økning i hemoglobinnivået som bibeholdes i i det minste 3, 4, 5, 6, 12, 18 eller 24 måneder etter tidsrommet for administrasjon av ActRII-signalhemmer.
- 35 3. ActRII-signalhemmer for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor ActRII-signalhemmeren administreres i et kort tidsrom, og hvor det korte tidsrom er 1, 2, 3, 4 eller 5 måneder.

4. ActRII-signalhemmer for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor fremgangsmåten videre omfatter:

(c) å bestemme en andre prosentandel av erytroblaster i individet, som er ringsideroblaster, etter et tidsrom, valgfritt hvor tidsrommet er 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 måneder; og

(d) valgfritt å administrere til individet en justert dose av ActRII-signalhemmeren.

5. ActRII-signalhemmer for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor fremgangsmåten videre omfatter:

(c) å bestemme et hemoglobinnivå i individet etter at ActRII-signalhemmeren er administrert til individet, valgfritt hvor hemoglobinnivået bestemmes innen 6, 12, 18 og/eller 24 måneder etter at ActRII-signalhemmeren er administrert; og

(d) å avbryte administrasjon av ActRII-signalhemmeren til individet hvis hemoglobinnivået i individet er i det minste 11 g/dL.

6. ActRII-signalhemmer for anvendelse ifølge krav 1, hvor prosentandelen av erytroblaster i individet, som er ringsideroblaster, bestemmes innen 1 dag, 2 dager, 3 dager, 4 dager, 5 dager, 6 dager, 1 uke, 2 uker, 3 uker, 4 uker, 5 uker, 6 uker, 7 uker, 8 uker, 3 måneder, 4 måneder, 5 måneder eller 6 måneder etter administrering av den farmasøytisk virksomme dose av ActRII-signalhemmeren til individet.

7. ActRII-signalhemmer for anvendelse ifølge krav 2, hvor den langsiktige reduksjon i prosentandelen av erytroblaster i individet, som er ringsideroblaster, er i det minste 1,5-, 2,5-, 5,0-, 7,5- eller 10,0-foldig under åpningsprosentandelen av erytroblaster i individet, som er ringsideroblaster, i i det minste 6, 12, 18 eller 24 måneder etter tidsrommet for administrasjon av ActRII-signalhemmer.

8. ActRII-signalhemmer for anvendelse ifølge krav 2, hvor den langsiktige økning i hemoglobinnivået i individet er et hemoglobinnivå på mellom cirka 11 g/dL og 18 g/dL i individet i i det minste 3, 4, 5, 6, 12, 18 eller 24 måneder etter tidsrommet for administrasjon av ActRII-signalhemmer.

9. ActRII-signalhemmer for anvendelse ifølge krav 3, hvor

(i) den første prosentandel av erytroblaster som er ringsideroblaster i individet som administreres ActRII-signalhemmeren i det korte tidsrom, reduseres til mindre enn 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% eller mindre enn 1% i i det minste 6, 12, 18 eller 24 måneder etter det korte tidsrom for administrasjon av ActRII-signalhemmer; og/eller

(ii) et hemoglobinnivå i individet som administreres ActRII-signalhemmeren i et kort tidsrom, er mellom cirka 11 g/dL og 18 g/dL i i det minste 3, 4, 5, 6, 12, 18 eller 24 måneder etter tidsrommet for administrasjon av ActRII-signalhemmer.

5 10. ActRII-signalhemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor individet har en forhøyet sannsynlighet for å oppnå normalisering av én eller flere hematologiske parametere, hvis i det minste 15%, 16%, 17%, 18%, 19% eller 20% av erythroblaster i individet er ringsideroblaster sammenlignet med et individ som har høyst 15% erythroblaster som er ringsideroblaster.

10

11. ActRII-signalhemmer for anvendelse ifølge krav 10, hvor den hematologiske parameter er hemoglobinnivå, hematokritt, antall røde blodceller eller prosentandel av erythroblaster i individet, som er ringsideroblaster.

15 12. ActRII-signalhemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor individet ikke behøver transfusjon av røde blodceller i i det minste 3, 4, 5, 6, 12, 18 eller 24 måneder etter tidsrommet for administrasjon av ActRII-signalhemmer.

20 13. ActRII-signalhemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor ActRII-signalhemmeren administreres:
(i) én gang hver tredje uke;
(ii) én gang hver 28. dag; eller
(iii) én gang hver 42. dag.

25 14. ActRII-signalhemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor ActRII-signalhemmeren administreres ved injeksjon, valgfritt hvor injeksjonen er subkutan.

30 15. ActRII-signalhemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvor ActRII-signalhemmeren er et polypeptid som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO:25.

35 16. ActRII-signalhemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvor ActRII-signalhemmeren er et polypeptid som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO:7.

17. ActRII-signalhemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvor ActRII-signalhemmeren er et polypeptid som omfatter et fragment av det

ekstracellulære domene av ActRIIB, hvor fragmentet består av aminosyresekvensen av SEQ ID NO:23; en linker; og en Fc av et IgG.

18. ActRII-signalhemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17,
5 hvor individet er et menneske.