



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3368069 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.01.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.08.05
(86)	European Application Nr.	17732001.7
(86)	European Filing Date	2017.06.13
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.05
(30)	Priority	2016.06.13, US, 201662349596 P 2017.03.10, US, 201762470157 P 2017.04.18, US, 201762486934 P 2017.05.26, US, 201762511702 P 2017.05.30, US, 201762512254 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	Scholar Rock, Inc., 620 Memorial Drive, 2nd Floor, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	LONG, Kimberly, 2 Jamaica Place, Boston, MA 02130, USA DONOVAN, Adriana, 36 Maxfield Street, West Roxbury, MA 02132, USA CHYUNG, Yung, 2521 Massachusetts Avenue, Lexington, MA 02421, USA STRAUB, Michelle, 346 Hillside Street, Yarmouth, ME 04096, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	USE OF MYOSTATIN INHIBITORS AND COMBINATION THERAPIES
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/072902 WO-A1-2016/073853 V. J. DALBO ET AL: "Testosterone and trenbolone enanthate increase mature myostatin protein expression despite increasing skeletal muscle hypertrophy and satellite cell number in rodent muscle", ANDROLOGIA., vol. 49, no. 3, 1 June 2016 (2016-06-01), page e12622, XP055421843, DE ISSN: 0303-4569, DOI: 10.1111/and.12622 STEPHANIE MOSLER ET AL: "The anabolic steroid methandienone targets the hypothalamic-pituitary-testicular axis and myostatin signaling in a rat training model", ARCHIVES OF TOXICOLOGY, SPRINGER-VERLAG, BERLIN, DE, vol. 86, no. 1, 5 August 2011 (2011-08-05) , pages 109-119, XP019995015, ISSN: 1432-0738, DOI: 10.1007/S00204-011-0740-Z XIN ZHAO ET AL: "Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of a small-molecule

SMN2 splicing modifier in mouse models of spinal muscular atrophy", HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 25, no. 10, 29 February 2016 (2016-02-29), pages 1885-1899, XP055403687, gb ISSN: 0964-6906, DOI: 10.1093/hmg/ddw062

ESTHER LATRES ET AL: "Myostatin blockade with a fully human monoclonal antibody induces muscle hypertrophy and reverses muscle atrophy in young and aged mice", SKELETAL MUSCLE, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 5, no. 1, 9 October 2015 (2015-10-09), page 34, XP021230308, ISSN: 2044-5040, DOI: 10.1186/S13395-015-0060-8

CHARLOTTE J. SUMNER ET AL: "Inhibition of myostatin does not ameliorate disease features of severe spinal muscular atrophy mice", HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 18, no. 17, 28 May 2009 (2009-05-28), pages 3145-3152, XP055402708, gb ISSN: 0964 -6906, DOI: 10.1093/hmg/ddp253

D'YDEWALLE CONSTANTIN ET AL: "Spinal Muscular Atrophy Therapeutics: Where do we Stand?", NEUROTHERAPEUTICS, ELSEVIER INC, US, vol. 12, no. 2, 29 January 2015 (2015-01-29), pages 303-316, XP035490061, ISSN: 1933-7213, DOI: 10.1007/S13311-015-0337-Y [retrieved on 2015 -01-29]

ZHIHUA FENG ET AL: "Pharmacologically induced mouse model of adult spinal muscular atrophy to evaluate effectiveness of therapeutics after disease onset", HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 25, no. 5, 1 March 2016 (2016-03-01), pages 964-975, XP055403595, gb ISSN: 0964-6906, DOI: 10.1093/hmg/ddv629

ROSAMUND C. SMITH ET AL: "Myostatin inhibitors as therapies for muscle wasting associated with cancer and other disorders", CURRENT OPINION IN SUPPORTIVE AND PALLIATIVE CARE, vol. 7, no. 4, 1 November 2013 (2013-11-01), pages 352-360, XP055254846, ISSN: 1751-4258, DOI: 10.1097/SPC.0000000000000013

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. Myostatin-inhibitor som er selektiv for myostatin for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av spinal muskulær atrofi (SMA) hos et individ,

5 hvor den selektive myostatin-inhibitor skal administreres i en mengde som er effektiv til å behandle SMA,

hvor individet er: (i) på en SMN korrigeringssterapi eller blir behandlet med en SMN korrigeringssterapi innen seks måneder fra myostatin-inhibitoren og (ii) i en vekstfase og/eller i behov for å motta en langtidsterapi, hvor eventuelt langtidsterapien involverer livslang behandling av SMA,

10 hvor den selektive myostatin-inhibitor er:

- (a) et antistoff eller antigen-bindende del derav som binder pro- eller latent myostatin for derved å inhibere aktivering av myostatin eller
- (b) et antistoff eller antigen-bindende del derav som binder maturt myostatin og hvor SMN korrigeringssterapien omfatter:

- 15
- i) en spleisemodifikator;
 - (ii) en SMN generstatning eller genterapi;
 - (iii) en SMN transkripsjonsforsterker;
 - (iv) en SMN proteintranslasjonsforsterker eller
 - (v) en SMN proteinstabilisator.

20 2. Myostatin-inhibitor for anvendelse ifølge krav 1, hvor individet er et pediatrik individ eller en ung voksen som still vokser og er anabolisk aktiv.

3. Myostatin-inhibitor for anvendelse ifølge krav 1(a), hvor antistoffet eller den antigenbindende del derav binder et prodomene av myostatin.

25

4. Myostatin-inhibitor for anvendelse ifølge krav 1(a), hvor antistoffet eller den antigenbindende del derav ikke binder maturt myostatin som ikke er assosiert med pro- eller latent myostatin.

30 5. Myostatin-inhibitor for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor SMN-korrektoren er et antisense RNA eller et lite molekyl.

6. Myostatin-inhibitor for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor individet har ikke-ambulatorisk SMA eller ambulatorisk SMA.
7. Myostatin-inhibitor for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor individet har blitt diagnostisert med type I SMA, type II SMA eller type III SMA.
8. Myostatin-inhibitor for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor individet har en baselinje Expanded Hammersmith Functional Motor Scale score på < 65 før administrasjonen av myostatin-inhibitoren.
9. Myostatin-inhibitor for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor mengden som er effektiv til å behandle SMA er en mengde som er effektiv til å:
- a) forsinke eller forbedre muskelatrofi;
 - b) forsinke tap av α -motoriske nevroner;
 - c) forhindre eller forsinke ekspresjon av immature muskelmarkører;
 - d) forhindre, bedre eller forsinke intramuskulære fettavleiringer særpregget ved fetterstatning av muskelvev;
 - e) øke en Expanded Hammersmith Functional Motor Scale score med > 1 poeng i forhold til en ubehandlet kontrollgruppe eller med > 1 poeng fra basislinje målt før behandling;
 - f) forsinke progressiv minskning av en Expanded Hammersmith Functional Motor Scale over en periode på 12 måneder, 24 måneder eller 36 måneder;
 - g) øke en CHOP INTEND score med > 1 poeng i forhold til ubehandlet kontroll og/eller
 - h) øke en FMN-32 score med minst 1 poeng i forhold til ubehandlet kontroll.
10. Myostatin-inhibitor for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor inhibitoren skal administreres via en intravenøs injeksjon eller infusjon eller via en subkutan injeksjon.

11. Myostatin-inhibitor for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor inhibatoren er et antistoff eller antigenbindende del derav, hvilken:

- 5 (a) omfatter seks komplementaritetsbestemmende regioner (CDRs):
CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 og CDRL3 hvor:
CDRH1 omfatter en sekvens som angitt i SEQ ID NO: 1 eller 2;
CDRH2 omfatter en sekvens som angitt i SEQ ID NO: 4 eller 5;
CDRH3 omfatter en sekvens som angitt i SEQ ID NO: 10;
CDRL1 omfatter en sekvens som angitt i SEQ ID NO: 12 eller 13;
10 CDRL2 omfatter en sekvens som angitt i SEQ ID NO: 18 eller 19 og
CDRL3 omfatter en sekvens som angitt i SEQ ID NO: 22;
- (b) omfatter en tungkjede variabel region omfattende en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 25 og en lettkjede variabel region omattende en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 31 eller
- 15 (c) omfatter en tungkjede omfattende en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 50 og en lettkjede omfattende en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 51.

12. Myostatin-inhibitor som er selektiv for myostatin og en SMN-korrektor for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos et individ,

- 20 hvor individet er i en vekstfase og/eller har behov for å motta en langtidsterapi, hvor eventuelt langtidsterapien involverer livslang behandling med SMA,

hvor den selektive myostatin-inhibitor er:

- 25 (a) et antistoff eller antigenbindende del derav som binder pro- eller latent myostatin for derved å inhibere aktivering av myostatin eller
- (b) et antistoff eller antigenbindende del derav som binder maturt myostatin

og hvor SMN-korrektoren omfatter:

- 30 i) en speisemodifikator;
- ii) et SMN generstatningsmiddel eller genterapimiddel;
- iii) en SMN transkripsjonsforsterker eller
- iv) en SMN proteintranslasjonsforsterker eller
- v) en SMN proteinstabiilsator.

13. Myostatin-inhibitor for anvendelse ifølge krav 12, hvor myostatin-inhibitoren og SMN-korrektoren er for samtidig eller seriell administrasjon til individet.

14. Myostatin-inhibitor og SMN-korrektor for anvendelse ifølge krav 12 eller krav
5 13, hvor individet mottar SMN-korrektoren og myostatin-inhibitoren innen seks måneder fra hverandre.

15. Myostatin-inhibitor og SMN-korrektor for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 12-14, hvor individet er som definert i krav 2 eller 6 – 8, hvor den
10 selektive myostatin-inhibitoren er som definert i et hvilket som helst av kravene 3, 4 eller 11; hvor SMN-korrektoren er som definert i krav 5; hvor den selektive myostatin-inhibitoren skal administreres i en mengde som er effektiv til å behandle SMA som definert i krav 9 og/eller hvor den selektive myostatin-inhibitoren skal administreres som definert i krav 10.