



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3490582 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

C07K 14/71 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.08.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.06.12
(86)	European Application Nr.	17835212.6
(86)	European Filing Date	2017.07.26
(87)	The European Application's Publication Date	2019.06.05
(30)	Priority	2016.07.27, US, 201662367289 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
	Designated Validation States:	MA ; MD
(73)	Proprietor	Acceleron Pharma Inc., 128 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	KUMAR, Ravindra, 421 Arlington Street, Acton, MA 01720, USA VENKATA SAI RAJASEKHAR SURAGANI, Naga, 85 Black Birch Drive, Wrentham, MA 02093, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Postboks 1052 Hoff, 0218 OSLO, Norge

(54) Title COMPOSITIONS FOR USE IN TREATING MYELOFIBROSIS

(56) References

Cited:

WO-A1-2011/020045, WO-A1-2015/143403, WO-A1-2015/192111, WO-A1-2018/231905,
WO-A2-2012/027065, WO-A2-2017/079591
DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA,
US; 3 December 2015 (2015-12-03), STEGELMANN FRANK ET AL: "A Phase-Ib/II Study of
Ruxolitinib Plus Pomalidomide in Myelofibrosis", XP002797775, Database accession no.
PREV201600270701
Platzbecker U et al: "ACE-536 Increases Hemoglobin and Reduces Transfusion Burden in
Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): Preliminary Results
from a Phase 2 Study", www.ashpublications.org , 6 December 2014 (2014-12-06),
XP002797776, Retrieved from the Internet: URL:https://ashpublications.org/blood/arti
cle/124/21/411/115384/ACE-536-Increases-He moglobin-and-Reduces
Celgene: "A Safety and Efficacy Study to Evaluate Luspatercept in Subjects With
Myeloproliferative Neoplasm-associated Myelofibrosis Who Have Anemia With and Without Red
Blood Cell-transfusion Dependence", www.clinicaltrials.gov , 21 June 2017 (2017-06-21),
XP002797777, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC
T03194542?term=NCT03194542&draw=2&rank=1
DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1
November 2019 (2019-11-01), GERDS A T ET AL: "A phase 2 study of luspatercept in patients
with myelofibrosis-associated anemia", XP002797778, Database accession no. EMB-
630316332|

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. Sammensetning for anvendelse ved behandling, forebyggelse eller reduksjon av progresjonsraten og/eller alvorret av myelofibrose eller én eller flere komplikasjoner av myelofibrose i en pasient, hvor sammensetningen omfatter: a)
5 en Janus kinase-hemmer; og b) en ActRIIB-antagonist, hvor Janus kinase-hemmeren og ActRIIB-antagonisten administreres i en virksom mengde, hvor Janus kinase-hemmeren er valgt fra gruppen bestående av: ruxolitinib, fedratinib (SAR302503), monoelotinib (CYT387), pacritinib, lestaurtinib, AZD-1480, BMS-911543, NS-018, LY2784544, SEP-701, XL019 og AT-9283, og hvor ActRIIB-
10 antagonisten er et ActRIIB-polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 90% identisk med en sekvens som starter ved et residuum tilsvarende hvilken som helst av aminosyrene 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 eller 29 av SEQ ID NO: 1 og slutter ved et residuum tilsvarende hvilken som helst av aminosyrene 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121,
15 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 eller 134 av SEQ ID NO: 1; og hvor ActRIIB-polypeptidet omfatter en sur aminosyre ved aminosyreposisjonen som tilsvarende posisjon 79 av SEQ ID NO: 1, og hvor ActRIIB-polypeptidet hemmer GDF11 uten å hemme aktivin A.
2. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor sammensetningen
20 reduserer én eller flere av: benmargfibrose, miltfibrose, leverfibrose, lungefibrose og lymfeknutefibrose.
3. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor sammensetningen øker nivået av røde blodceller i pasienten, og/eller øker hemoglobinnivået i pasienten.
4. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3,
25 hvor pasienten har anemi, og hvor sammensetningen behandler anemien.
5. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor pasienten har fått administrert én eller flere blodcelletransfusjoner før innledningen av ActRIIB-polypeptid-behandling og/eller hvor pasienten er avhengig av blodcelletransfusjon; og hvor sammensetningen for anvendelse reduserer
30 blodcelletransfusjonslasten med over 30% i 4 til 8 uke i forhold til et likt tidsrom før innledningen av ActRIIB-polypeptid-behandlingen.

6. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor pasienten har primær myelofibrose, post-polycytemi vera-myelofibrose og/eller post-essensiell trombocytomi-myelofibrose.
7. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor myelofibrosen er
5 forbundet med én eller flere mutasjoner i JAK2.
8. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 7, hvor JAK2-mutasjonen er JAK2V617F.
9. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor pasienten er blitt behandlet med en Janus kinase-hemmer og/eller er
10 intolerant mot en Janus kinase-hemmer.
10. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor pasienten videre får administrert hydroksyurea, tidligere er blitt behandlet med hydroksyurea, er intolerant mot hydroksyurea og/eller har en utilstrekkelig respons på hydroksyurea.
- 15 11. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor ActRIIB-polypeptidet er valgt fra gruppen bestående av:
- a) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med aminosyrene 29-109 av SEQ ID NO: 1;
- 20 b) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 70%, 75% 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med aminosyrene 25-131 av SEQ ID NO: 1;
- c) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 70%, 75% 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100%
25 identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 2;
- d) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 70%, 75% 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 3;

- e) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 70%, 75% 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 4;
- f) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 70%, 75%
5 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 5;
- g) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 70%, 75% 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 6;
- 10 h) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 70%, 75% 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 30; og
- i) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 70%, 75% 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100%
15 identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 54.
12. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor polypeptidet omfatter et aspartatresiduum (D) i aminosyreposisjonen som tilsvarer posisjon 79 av SEQ ID NO: 1.
13. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11,
20 hvor polypeptidet omfatter et glutamatresiduum (E) i aminosyreposisjonen som tilsvarer posisjon 79 av SEQ ID NO: 1.
14. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvor polypeptidet er et fusjonsprotein omfattende et immunoglobulin-Fc-domene, hvor immunoglobulin-Fc-domenet er fra et IgG1-Fc-domene, og hvor
25 fusjonsproteinet ytterligere omfatter et linkerdomene plassert mellom ActRIIB-polypeptidet og immunoglobulin-Fc-domenet.
15. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 14, hvor polypeptidet er et ActRIIB-Fc-fusjonsprotein omfattende et polypeptid valgt fra:

- a) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 70%, 75% 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 24;
- b) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 70%, 75%
5 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 25;
- c) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 70%, 75% 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 28;
- 10 d) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 70%, 75% 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 29;
- e) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 70%, 75% 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100%
15 identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 31;
- f) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 70%, 75% 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 45;
- g) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 70%, 75%
20 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 50;
- h) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 70%, 75% 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 53; og
- 25 i) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som er minst 70%, 75% 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 58.

16. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-15, hvor ActRIIB-polypeptidet omfatter en aminosyresekvens som er minst 95% identisk med SEQ ID NO: 53.
17. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-15, hvor ActRIIB-polypeptidet omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 53.

5