



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3624831 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/43 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 38/47 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.07.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.03.29
(86)	European Application Nr.	18802722.1
(86)	European Filing Date	2018.05.15
(87)	The European Application's Publication Date	2020.03.25
(30)	Priority	2017.05.15, US, 201762506561 P 2017.05.15, US, 201762506569 P 2017.05.15, US, 201762506574 P 2017.07.06, US, 201762529300 P 2017.09.27, US, 201762564083 P 2017.10.03, US, 201762567334 P 2018.01.16, US, 201862618021 P 2018.01.31, US, 201862624638 P 2018.04.20, US, 201862660758 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	Amicus Therapeutics, Inc., 3675 Market Street, Philadelphia, PA 19104, USA
(72)	Inventor	DO, Hung, 1 Cedar Brook Drive, Cranbury NJ 08512, USA GOTSCHALL, Russell, 1 Cedar Brook Drive, Cranbury NJ 08512, USA KHANNA, Richie, 1 Cedar Brook Drive, Cranbury NJ 08512, USA LUN, Yi, 1 Cedar Brook Drive, Cranbury NJ 08512, USA CHAR, Hing, 1 Cedar Brook Drive, Cranbury NJ 08512, USA TESLER, Sergey, 1 Cedar Brook Drive, Cranbury NJ 08512, USA SUNDERLAND, Wendy, 1 Cedar Brook Drive, Cranbury NJ 08512, USA DILONÉ, Enrique, 1 Cedar Brook Drive, Cranbury NJ 08512, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54) Title **RECOMBINANT HUMAN ACID ALPHA-GLUCOSIDASE**

(56) References
Cited:

WO-A1-2016/054231, WO-A1-2017/049161, WO-A1-2017/117407, WO-A1-2017/173059,
US-A1- 2014 249 054, US-B2- 9 598 682,
YI LUN ET AL: "A novel recombinant human acid alpha-glucosidase, ATB200, leads to greater
substrate reduction and improvement in Pompe disease-relevant markers compared to
alpha-glucosidase alfa in GAA KO mice", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, vol. 120,
no. 1-2, 1 January 2017 (2017-01-01), page S88, XP055760628, AMSTERDAM, NL ISSN: 1096-
7192, DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.11.216

HUNG DO ET AL: "Stabilized next-generation recombinant human acid alpha-glucosidase ATB200 clears accumulated glycogen and reverses cellular dysfunction to increase functional muscle strength in a mouse model of Pompe disease", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, vol. 120, no. 1-2, 1 January 2017 (2017-01-01), page S42, XP055760499, AMSTERDAM, NL ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.11.083

ZHOU et al.: "LC-MS/MS Analysis of Permethylated N-Glycans Facilitating Isomeric Characterization", Anal Bioanal Chem, vol. 409, no. 2, 28 October 2016 (2016-10-28), pages 453-466, XP036122960,

"Pompe Phase 1/2 Study (ATB200-02) Preliminary Data", Amicus Therapeutics, 8 December 2016 (2016-12-08), pages 1-13, XP055553467, Retrieved from the Internet: URL:<http://ir.amicusrx.com/static-files/4670f216-8974-472a-afd9-19f307291> [retrieved on 2018-07-20]

Shareholder.com: "Amicus Therapeutics Announces Additional Positive Data in Pompe Disease Phase 1/2 Study at World Muscle Society", Amicus Therapeutics Press Release, 4 October 2017 (2017-10-04), pages 1-4, XP055553471, Retrieved from the Internet: URL:<http://ir.amicusrx.com/static-files/aa38491b-259c-4844-a154-22609eeb49fc> [retrieved on 2018-07-20]

TARNOPOLSKY et al.: "Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel", Canadian Journal of Neurological Sciences, vol. 43, no. 4, 8 April 2016 (2016-04-08), pages 472-485, XP055553491,

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 omfattende en populasjon av rekombinante humane syre- α -glukosidase-(rhGAA)-molekyler for anvendelse i behandlingen av Pompes sykdom hos et
5 individ med behov derav, hvori rhGAA-molekylene fremstilles fra ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO);
hvori rhGAA-molekylene omfatter syv potensielle N-glykosylerings seter;
hvori rhGAA-molekylene i gjennomsnitt omfatter 3–4 mannose-6-fosfat-(M6P)-rester;
hvori rhGAA-molekylene i gjennomsnitt omfatter minst ca. 0,5 mol bis-mannose-6-fosfat
10 (bis-M6P) per mol rhGAA ved det første potensielle N-glykosyleringssetet som bestemt ved anvendelse av væskechromatografi-tandem massespektrometri (LC-MS/MS);
hvori populasjonen av rhGAA-molekyler administreres samtidig eller sekvensielt med en farmakologisk chaperon, og hvori den farmakologiske chaperonen er miglustat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
15 hvori populasjonen av rhGAA-molekyler administreres intravenøst i en dose på ca. 20 mg/kg og miglustatet eller det farmasøytisk akseptable saltet derav administreres oralt i en dose på ca. 260 mg; og hvori
(i) pasienten er en ERT-svitsjpasient, og sammenlignet med baseline er pasientens lungefunksjon, målt ved en oppreist tvunget vitalkapasitet-(FVC)-test, stabil eller
20 forbedret seks måneder etter behandling; og/eller
(ii) pasienten er en ambulant ERT-svitsjpasient, og sammenlignet med baseline er pasientens kreatinkinasenivåer seks måneder etter behandling redusert med minst 15 %; og/eller
(iii) pasienten er en ikke-ambulant ERT-svitsjpasient, og sammenlignet med baseline er
25 pasientens kreatinkinasenivåer seks måneder etter behandling redusert med minst 20 %; og/eller
(iv) pasienten er en ERT-svitsjpasient, og sammenlignet med baseline er pasientens nivåer av urinheksosetetrasakkarid seks måneder etter behandling redusert med minst 35 %.
- 30 2. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori miglustatet eller det farmasøytisk akseptable saltet derav administreres før administrering av rhGAA.
3. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvori rhGAA-molekylene omfatter en aminosyresekvens minst 95 % identisk med SEQ ID NO:1 eller
35 SEQ ID NO:5.

4. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori rhGAA-molekylene omfatter i gjennomsnitt fra ca. 0,5 mol til ca. 7,0 mol mono-M6P eller bis-M6P per mol rhGAA, bestemt ved anvendelse av LC-MS/MS.
5. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori rhGAA-molekylene omfatter i gjennomsnitt minst 2,5 mol M6P per mol rhGAA og minst 4 mol sialinsyre per mol rhGAA, bestemt ved anvendelse av LC-MS/MS.
6. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori, per mol rhGAA, omfatter rhGAA-molekylene i gjennomsnitt:
- (a) ca. 0,4 til ca. 0,6 mol mono-M6P ved det andre potensielle N-glykosyleringssetet;
 - (b) ca. 0,4 til ca. 0,6 mol bis-M6P ved det fjerde potensielle N-glykosyleringssetet; og
 - (c) ca. 0,3 til ca. 0,4 mol mono-M6P ved det fjerde potensielle N-glykosyleringssetet; hvori (a)-(c) bestemmes ved anvendelse av LC-MS/MS.
7. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori, per mol rhGAA, omfatter rhGAA-molekylene videre ca. 4 mol til ca. 7,3 mol sialinsyre; og hvori, per mol rhGAA, omfatter rhGAA-molekylene i gjennomsnitt:
- (a) ca. 0,9 til ca. 1,2 mol sialinsyre ved det tredje potensielle N-glykosyleringssetet;
 - (b) ca. 0,8 til ca. 0,9 mol sialinsyre ved det femte potensielle N-glykosyleringssetet; og
 - (c) ca. 1,5 til ca. 4,2 mol sialinsyre ved det sjette potensielle N-glykosyleringssetet; hvori (a)-(c) bestemmes ved anvendelse av LC-MS/MS.
8. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori populasjonen av rhGAA-molekyler formuleres i en farmasøytisk sammensetning, og hvori den farmasøytiske sammensetningen videre omfatter minst én buffer valgt fra gruppen som består av et sitrat, et fosfat, og en kombinasjon derav, og minst ett hjelpestoff valgt fra gruppen som består av mannitol, polysorbat 80 og en kombinasjon derav; hvori den farmasøytiske sammensetningen har en pH på ca. 5,0 til ca. 7,0.
9. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori, i den farmasøytiske sammensetningen, er populasjonen av rhGAA-molekyler til stede i en konsentrasjon på ca. 5–50 mg/ml, den minst ene bufferen er en natriumcitratbuffer til stede ved en konsentrasjon på ca. 10–100 mM, det minst ene hjelpestoffet er mannitol til stede i en konsentrasjon på ca. 10–50 mg/ml og polysorbat 80 til stede i en konsentrasjon på ca. 0,1–1 mg/ml, og den farmasøytiske sammensetningen videre omfatter vann og eventuelt omfatter et surgjøringsmiddel

og/eller alkaliseringsmiddel; hvori den farmasøytiske sammensetningen har en pH på ca. 6,0.