



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3638243 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/495 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.12.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.08.07
(86)	European Application Nr.	18816685.4
(86)	European Filing Date	2018.06.13
(87)	The European Application's Publication Date	2020.04.22
(30)	Priority	2017.06.14, US, 201762519725 P 2018.06.01, US, 201862679210 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, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA
(72)	Inventor	LAADEM, Abderrahmane, 12 Matthews Farm Rd., Belle Mead NJ 08502, USA GALE, Robert, 2316 Donella Circle, Los Angeles CA 90077, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS FOR TREATING MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM-ASSOCIATED MYELOFIBROSIS AND ANEMIA
(56)	References Cited:	WO-A1-2018/022762 US-A1- 2017 037 100 US-A1- 2013 243 743 WO-A1-2017/091706 WO-A1-2016/183280 KEOHANE C ET AL: "Ruxolitinib for myelofibrosis", CLINICAL INVESTIGATION, FUTURE SCIENCE, UK, vol. 2, no. 10, 30 September 2012 (2012-09-30), pages 1023 - 1031, XP009519059, ISSN: 2041-6792, DOI: 10.4155/CLI.12.94 ANONYMOUS: "History of Changes for Study: NCT03194542", 20 June 2017 (2017-06-20), XP055739721, Retrieved from the Internet <URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03194542?V_1=View#StudyPageTop> [retrieved on 20201014] ANONYMOUS: "A phase 2, multicenter, open-label study of the safety and efficacy of luspatercept in subjects with myeloproliferative neoplasm (MPN)-associated myelofibrosis and anemia with or without RBC transfusion dependence. Journal of Clinical Oncology", 1 January 2018 (2018-01-01), XP055739720, Retrieved from the Internet

<URL:https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS7083> [retrieved on 20201014]

RAJASEKHAR N V S SURAGANI ET AL: "Transforming growth factor- β ; superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis", NATURE MEDICINE, vol. 20, no. 4, 23 March 2014 (2014-03-23), New York, pages 408 - 414, XP055410209, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/nm.3512

R. N. V. S. SURAGANI ET AL: "Modified activin receptor IIB ligand trap mitigates ineffective erythropoiesis and disease complications in murine β -thalassemia", BLOOD, vol. 123, no. 25, 2 May 2014 (2014-05-02), US, pages 3864 - 3872, XP055423087, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2013-06-511238

ARCHANA AGARWAL ET AL: "Bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis: pathogenic mechanisms and the role of TGF- β ", STEM CELL INVESTIGATION, 1 January 2016 (2016-01-01), China, pages 5 - 5, XP055738249, Retrieved from the Internet

<URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4923632/pdf/sci-03-2016.02.03.pdf>> DOI: 10.3978/j.issn.2306-9759.2016.02.03

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. ActRIIB-signaleringsinhibitor for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av anemi hos et individ som har myeloproliferativ neoplasmeassosiert myelofibrose, hvori
5 individet tidligere er blitt behandlet med ruxolitinib, hvori fremgangsmåten omfatter administrering til individet av en farmasøytisk effektiv mengde av ActRIIB-signaleringsinhibitoren, hvori ActRIIB-signaleringsinhibitoren er et fusjonsprotein omfattende: (a) et fragment av det ekstracellulære domenet til ActRIIB, hvori fragmentet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 9; (b) et bindeledd; og (c) en Fc av et
10 IgG.
2. ActRIIB-signaleringsinhibitoren for anvendelse ifølge krav 1, hvori behandlingen reduserer eller lindrer ett eller flere symptomer på den myeloproliferative neoplasmeassosierte myelofibrosen hos individet.
15
3. ActRIIB-signaleringsinhibitoren for anvendelse ifølge krav 2, hvori symptomet er ett eller flere av tretthet, nattesvette, kløe, ubehag i magen, smerte under ribbeina på venstre side, tidlig metthetsfølelse eller beinsmerte.
- 20 4. ActRIIB-signaleringsinhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori individet har vært på en stabil dose av ruxolitinib i minst 112 dager umiddelbart før administreringen til individet av ActRIIB-signaleringsinhibitoren.
5. ActRIIB-signaleringsinhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1
25 til 4, hvori den myeloproliferative neoplasmeassosierte myelofibrosen er
- (i) primær myelofibrose;
 - (ii) post-polycytemi vera myelofibrose; eller
 - (iii) post-essensiell trombocytomi myelofibrose.
- 30 6. ActRIIB-signaleringsinhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori individet er:
- (i) transfusjonsuavhengig av røde blodceller; eller
 - (ii) transfusjonsavhengig av røde blodceller.
- 35 7. ActRIIB-signaleringsinhibitoren for anvendelse ifølge krav 6, hvori:
- (i) individet er transfusjonsuavhengig av røde blodceller dersom individet har mottatt 0 røde blodcelleenheter i løpet av en tidsperiode på 84 dager før administrering av ActRIIB-signaleringsinhibitoren til individet; eller

(ii) individet er transfusjonsavhengig av røde blodceller dersom individet har mottatt en gjennomsnittlig transfusjonsfrekvens for røde blodceller på 2 til 4 røde blodcelleenheter per 28 dager i løpet av en tidsperiode på minst 84 dager før administrering av ActRIIB-signaleringsinhibitoren til individet.

5

8. ActRIIB-signaleringsinhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori den farmasøytisk effektive mengden er 0,33 mg/kg, 0,45 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,8 mg/kg, 1 mg/kg, 1,33 mg/kg 1,75 mg/kg eller 2,0 mg/kg, eventuelt hvori den farmasøytisk effektive mengden er 1,0 mg/kg.

10

9. ActRIIB-signaleringsinhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori ActRIIB-signaleringsinhibitoren administreres til individet:

(i) én gang hver 21. dag, én gang hver 28. dag eller én gang hver 48. dag;

(ii) intravenøst eller subkutan; eller

15

(iii) subkutan én gang hver 21. dag.

10. ActRIIB-signaleringsinhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori IgG er et IgG1.

20

11. ActRIIB-signaleringsinhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori ActRIIB-signaleringsinhibitoren er

(i) et polypeptid omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:11;

(ii) et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som består av SEQ ID NO:11; eller

25

(iii) et polypeptid som består av aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO:11.

12. ActRIIB-signaleringsinhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori individet er et menneske.

30

13. ActRIIB-signaleringsinhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori fremgangsmåten omfatter administrering til individet av en dose på 0,33 mg/kg, 0,45 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,8 mg/kg, 1 mg/kg, 1,33 mg/kg, 1,75 mg/kg eller 2,0 mg/kg av ActRIIB-signaleringsinhibitoren, hvori ActRIIB-signaleringsinhibitoren administreres subkutan til individet én gang hver 21. dag, og hvori ActRIIB-signaleringsinhibitoren:

35

(i) omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:11;

(ii) omfatter en aminosyresekvens som består av aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:11; eller

(iii) består av aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:11.

14. ActRIIB-signaleringsinhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori ActRIIB-signaleringsinhibitoren formuleres med en farmasøytisk akseptabel
5 bærer som en farmasøytisk sammensetning.

15. ActRIIB-signaleringsinhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori fragmentet består av aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 9.