



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3999643 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C12N 15/113 (2010.01)

A61K 31/7125 (2006.01)

A61K 31/712 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.11.22
(86)	European Application Nr.	20753556.8
(86)	European Filing Date	2020.07.16
(87)	The European Application's Publication Date	2022.05.25
(30)	Priority	2019.07.19, US, 201962876360 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:	KH; MA; MD; TN
(73)	Proprietor	Biogen MA Inc., 225 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	LOVEDAY, Kenneth Swope, Biogen MA Inc. 225 Binney Street, Cambridge, Massachusetts 02142, USA BAI, Fengju Judy, Biogen MA Inc. 225 Binney Street, Cambridge, Massachusetts 02142, USA EAST, Lilly, Biogen MA Inc. 225 Binney Street, Cambridge, Massachusetts 02142, USA FARWELL, Wildon R., Biogen MA Inc. 225 Binney Street, Cambridge, Massachusetts 02142, USA
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **METHODS OF TREATING OR PREVENTING SPINAL MUSCULAR ATROPHY**

(56) References
Cited:

WO-A1-2014/110291

WO-A1-2016/040748

DERENDORF H ET AL: "Modeling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships: concepts and perspectives", PHARMACEUTICAL RESEARCH, SPRINGER NEW YORK LLC, US, vol. 16, no. 2, 1 February 1999 (1999-02-01), pages 176-185, XP002383973, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/A:1011907920641

RICHARD S. FINKEL ET AL: "Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 377, no. 18, 2 November 2017 (2017-11-02), pages 1723-1732, XP055528610, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1702752

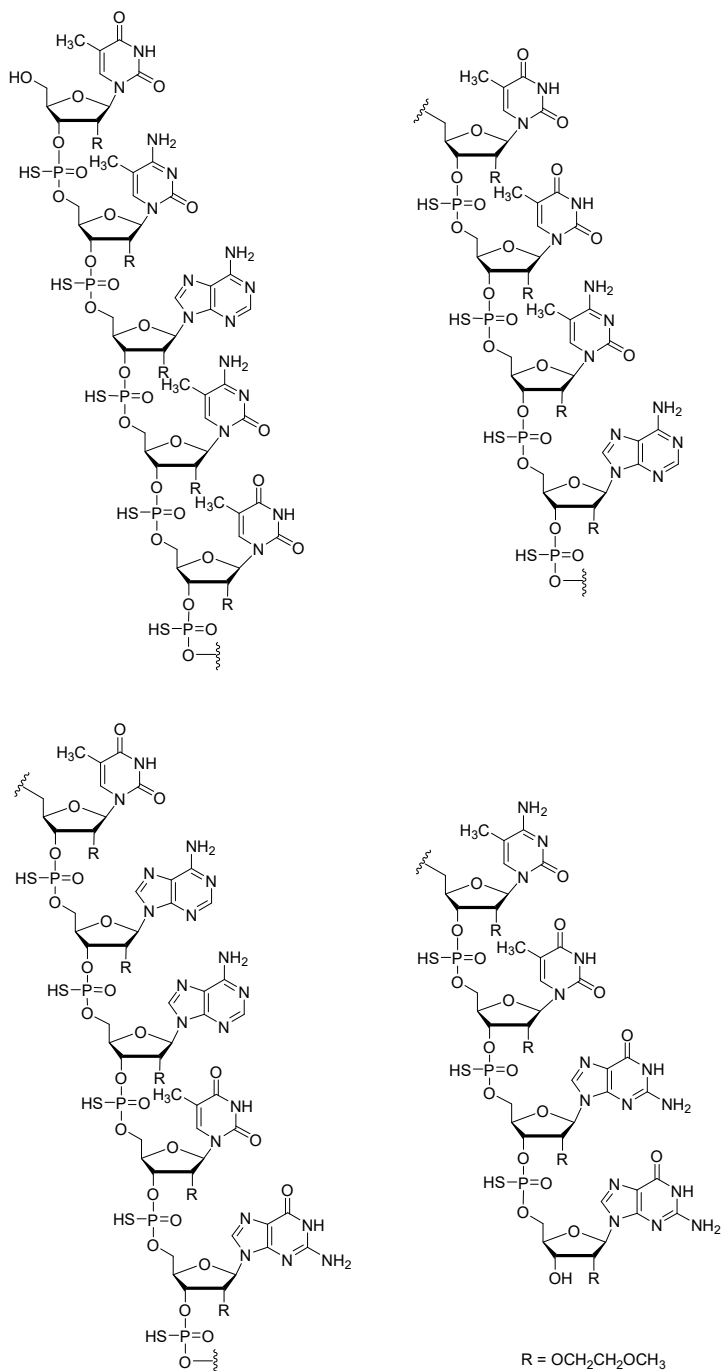
C. CIFUENTES-DIAZ ET AL: "Neurofilament accumulation at the motor endplate and lack of axonal sprouting in a spinal muscular atrophy mouse model", HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 11, no. 12, 1 June 2002 (2002-06-01), pages 1439-1447, XP055574986, DOI: 10.1093/hmg/11.12.1439

FINKEL RICHARD S ET AL: "Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study", THE LANCET, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 388, no. 10063, 7 December 2016 (2016-12-07), pages 3017-3026, XP029849269, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31408-8

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. Antisense-forbindelse som har den følgende strukturen:



eller et salt derav for anvendelse i behandling av spinal muskeltrofi (SMA) hos et menneskelig individ med behov derav, behandlingen omfattende administrering av minst to ladedoser av antisense-forbindelsen eller saltet derav intratekalt til det menneskelige individet, hvori de minst to ladedosene omfatter:

(i) første ladedose av antisense-forbindelsen eller saltet derav som er ekvivalent med 50 mg av antisense-forbindelsen; og

(ii) andre ladedose av antisense-forbindelsen eller saltet derav som er ekvivalent med 50 mg av antisense-forbindelsen, administrert 10 til 20 dager etter administrering av den første ladedosen.

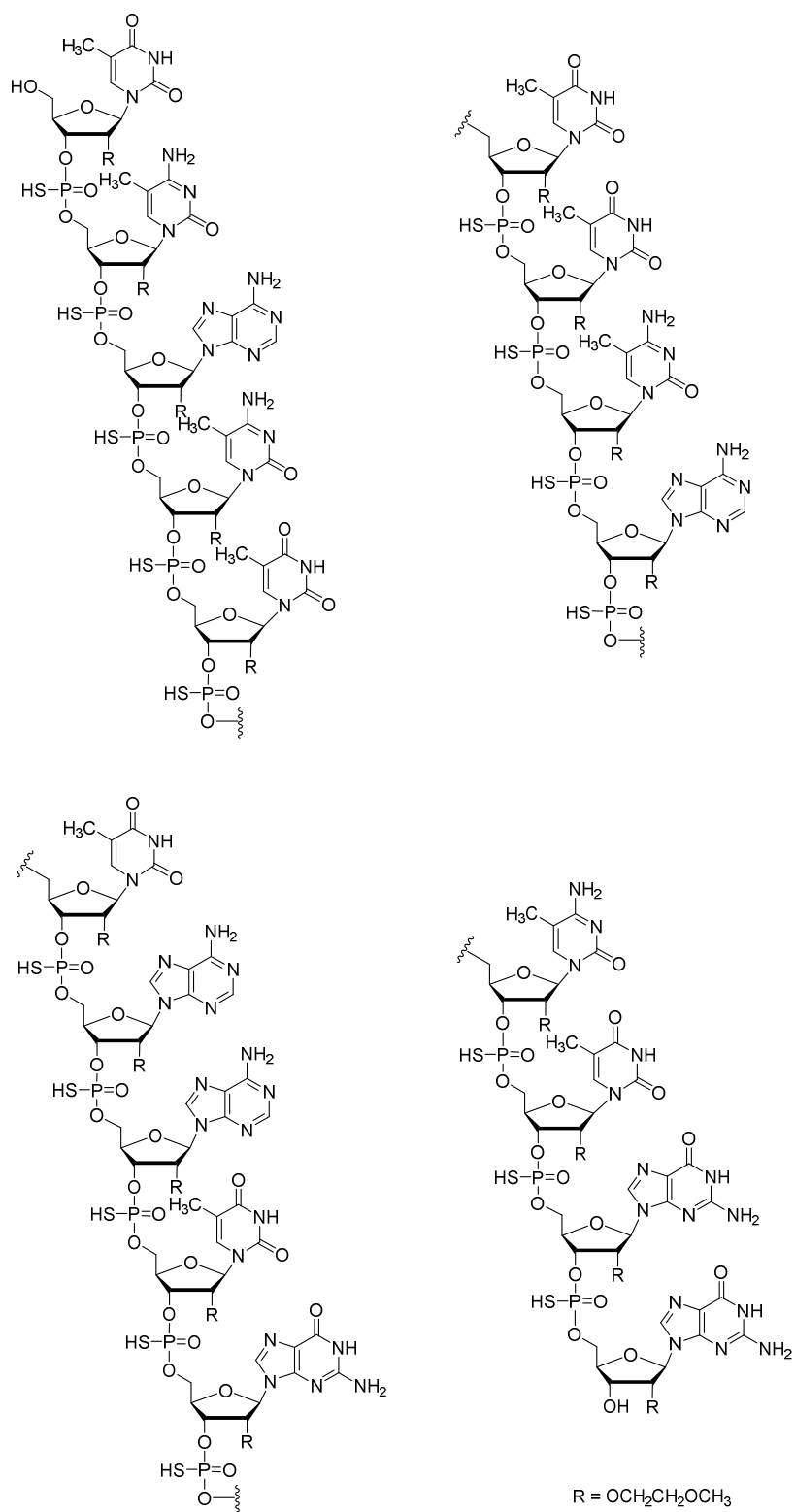
2. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge krav 1, behandlingen videre omfattende administrering intratekalt til det menneskelige individet av minst én vedlikeholdsdose, hvori den minst ene vedlikeholdsdosen er ekvivalent med 28 mg av antisense-forbindelsen.

3. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge krav 1, behandlingen videre omfattende administrering intratekalt til det menneskelige individet av vedlikeholdsdoser av antisense-forbindelsen eller saltet derav, som begynner ca. 4 måneder etter administrering av den andre ladedosen og fortsetter én gang omtrent hver 4. måned deretter, hvori hver vedlikeholdsdose er ekvivalent med 28 mg av antisense-forbindelsen.

4. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge krav 1, behandlingen videre omfattende administrering intratekalt til det menneskelige individet av vedlikeholdsdoser av antisense-forbindelsen eller saltet derav, som begynner ca. 4 måneder etter administrering av den andre ladedosen og fortsetter én gang 4 måneder deretter, hvori hver vedlikeholdsdose er ekvivalent med 28 mg av antisense-forbindelsen.

5. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori den andre ladedosen administreres 14 dager etter administrering av den første ladedosen.

6. Antisense-forbindelse som har den følgende strukturen:



eller et salt derav for anvendelse i behandling av spinal muskeltrofi (SMA) hos et menneskelig individ med behov derav,

hvor det menneskelige individet tidligere ble administrert én eller flere doser av antisense-forbindelsen eller saltet derav, og hvor den ene eller flere tidligere administrerte dosene var ekvivalent med 12 mg av antisense-forbindelsen, og

behandlingen omfatter administrering intratekalt til det menneskelige individet:

- (i) ladedose av antisense-forbindelsen eller saltet derav som er ekvivalent med 50 mg av antisense-forbindelsen, administrert ca. 4 måneder etter administrering av den siste tidligere administrerte dosen ekvivalent med 12 mg av antisense-forbindelsen; og
- (ii) vedlikeholdsdoser av antisense-forbindelsen eller saltet derav, som begynner ca. 4 måneder etter administrering av ladedosen og fortsetter en gang ca. hver 4. måned deretter, hvori hver vedlikeholdsdose er ekvivalent med 28 mg av antisense-forbindelsen.

7. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge krav 6, hvori det menneskelige individet tidligere ble administrert minst én, minst to, minst tre, minst fire, minst fem, eller én, to, tre, fire eller fem doser av antisense-forbindelsen eller saltet derav, hvori hver av de tidligere administrerte dosene var ekvivalente med 12 mg av antisense-forbindelsen.

8. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge krav 6 eller 7, hvori ladedosen av antisense-forbindelsen eller saltet derav administreres 4 måneder etter administrering av den siste tidligere administrerte dosen ekvivalent med 12 mg av antisense-forbindelsen.

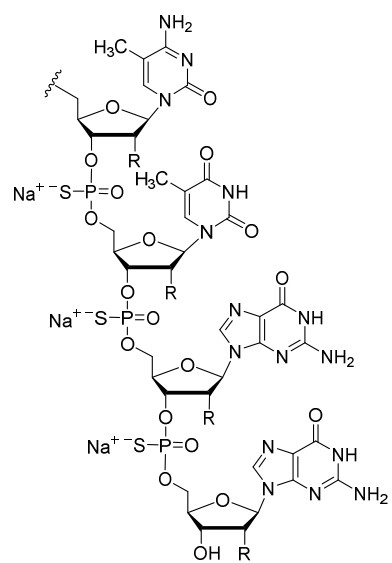
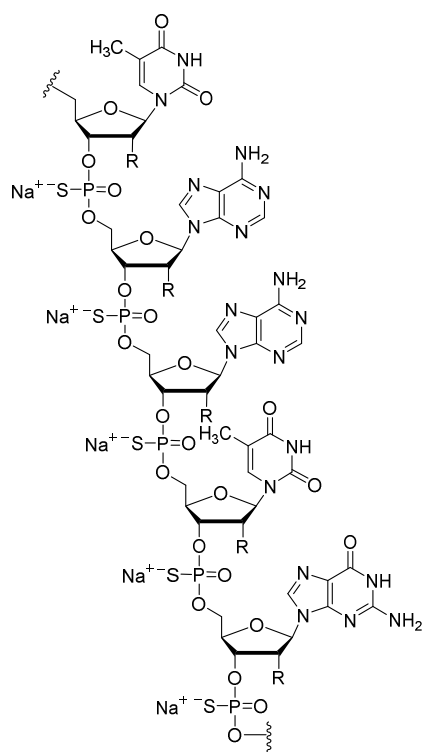
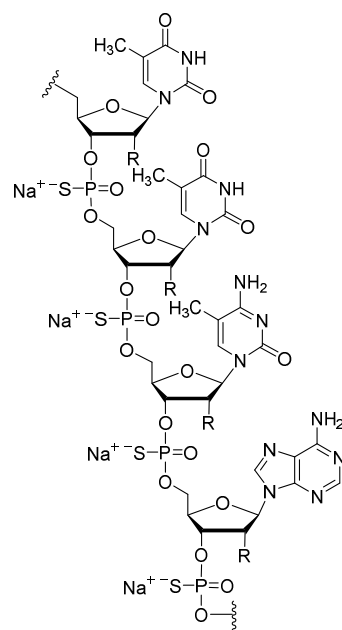
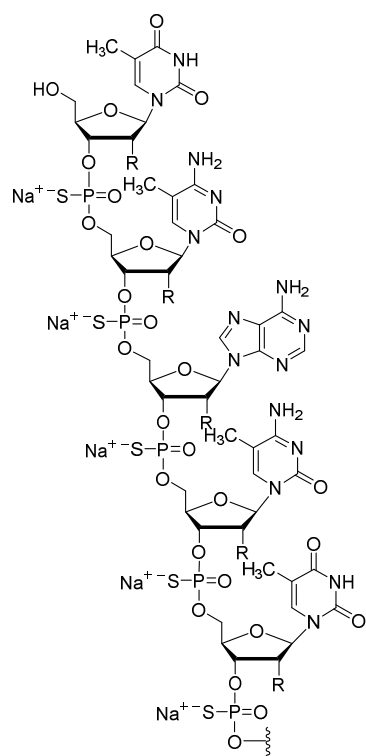
9. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 8, hvori vedlikeholdsdosene av antisense-forbindelsen eller saltet derav administreres som begynner 4 måneder etter administrering av ladedosen og fortsetter én gang hver 4. måned deretter.

10. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge krav 6, hvori det menneskelige individet tidligere ble administrert minst fem doser av antisense-forbindelsen eller saltet derav, hvori hver av de minst fem tidligere administrerte dosene var ekvivalente med 12 mg av antisense-forbindelsen.

11. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge krav 6, hvori det menneskelige individet tidligere ble administrert minst fire doser av antisense-forbindelsen eller saltet derav, hvori hver av de minst fire tidligere administrerte dosene var ekvivalente med 12 mg av antisense-forbindelsen.

12. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge krav 6, hvori det menneskelige individet tidligere ble administrert fire doser av antisense-forbindelsen eller saltet derav, hvori hver av de tidligere administrerte dosene var ekvivalente med 12 mg av antisense-forbindelsen.

13. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge krav 6, hvori det menneskelige individet tidligere ble administrert en dose av antisense-forbindelsen eller saltet derav, hvori den tidligere administrerte dosen var ekvivalent med 12 mg av antisense-forbindelsen.
14. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori det menneskelige individet har
- (i) infantil-debut SMA (type I SMA);
 - (ii) senere oppstått SMA (type II SMA eller type III SMA); eller
 - (iii) voksendebut SMA (type IV SMA).
15. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori det menneskelige individet er presymptomatisk for SMA.
16. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvori det menneskelige individet administreres antisense-forbindelsen eller saltet derav ved anvendelse av en spinal anestesinål.
17. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvori antisense-forbindelsen eller saltet derav administreres i et injeksjonsvolum på 5,0 ml.
18. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, hvori antisense-forbindelsen eller saltet derav løses opp i fosfatbufret saltløsning (PBS), eller i kunstig cerebrospinalvæske (aCSF).
19. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18, hvori saltet av antisense-forbindelsen er et natriumsalt.
20. Antisense-forbindelsen eller saltet derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18, hvori saltet av antisense-forbindelsen har den følgende strukturen:



R = OCH₂CH₂OCH₃