



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2888281 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C12Q 1/68 (2018.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.02.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.09.19
(86)	European Application Nr.	13759908.0
(86)	European Filing Date	2013.08.20
(87)	The European Application's Publication Date	2015.07.01
(30)	Priority	2013.07.16, FR, 1356994 2012.08.21, US, 201261691625 P 2013.01.29, US, 201361758097 P 2013.02.06, US, 201361761279 P 2013.03.14, US, 201361783796 P 2013.03.27, US, 201361805797 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	Sanofi Biotechnology, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707, USA
(72)	Inventor	ARDELEANU, Marius, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Rd, Tarrytown, New York 10591-6707, USA GANDHI, Namita, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Rd, Tarrytown, New York 10591-6707, USA GRAHAM, Neil, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Rd, Tarrytown, New York 10591-6707, USA KIRKESSELLI, Stephane, C., c/o Sanofi55 Corporate DriveMail Stop: 55A-505A, Bridgewater, New Jersey 08807, USA KUNDU, Sudeep, c/o Sanofi55 Corporate DriveMail Stop: 55A-505A, Bridgewater, New Jersey 08807, USA RADIN, Allen, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Rd, Tarrytown, New York 10591-6707, USA ROCKLIN, Ross, E., c/o Sanofi55 Corporate DriveMail Stop: 55A-505A, Bridgewater, New Jersey 08807, USA WEINSTEIN, Steven, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Rd, Tarrytown, New York 10591-6707, USA DAVIDSON HAMILTON, Jennifer, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591-6707, USA

MING, Jeffrey, c/o Sanofi55 Corporate DriveMail Code: 55A-505A, Bridgewater,
New Jersey 08807, USA

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

-
- (54) Title **METHODS FOR TREATING OR PREVENTING ASTHMA BY ADMINISTERING AN IL-4R ANTAGONIST**
- (56) References Cited:
- WO-A1-2010/053751, J. CORREN ET AL: "A Randomized, Controlled, Phase 2 Study of AMG 317, an IL-4R Antagonist, in Patients with Asthma", AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE, vol. 181, no. 8, 15 April 2010 (2010-04-15), pages 788-796, XP055013586, ISSN: 1073-449X, DOI: 10.1164/rccm.200909-1448OC, BORISH L C ET AL: "Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma", JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 107, no. 6, 1 June 2001 (2001-06-01), pages 963-970, XP002380664, ISSN: 0091-6749, DOI: 10.1067/MAI.2001.115624, WO-A1-2012/049278, N N: "Section 3, The Four Components of Asthma Management SECTION 3, THE FOUR COMPONENTS OF ASTHMA MANAGEMENT", Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3), 28 August 2007 (2007-08-28), XP055366259,, Sally Wenzel ET AL: "ERS - Programme", European Respiratory Society, Annual Congress 2010, 21 September 2010 (2010-09-21), page P3980, XP055089619, Retrieved from the Internet: URL:https://www.ersnetsecure.org/public/prg_congres.abstract?ww_i_presentation=48969 [retrieved on 2013-11-21], BABATUNDE A. OTULANA, SALLY E. WENZEL, PHILLIP W. IND, ALEXANDRA BOWDEN, SILVY PUTHUKKERIL, ADRIAN TOMKINSON: "A Phase 2b Study Of Inhaled Pitracinra, An IL-4/IL-13 Antagonist, Successfully Identified Responder Subpopulations Of Patients With Uncontrolled Asthma", AM J RESPIR CRIT CARE MED, vol. 183, 2011, page A6179, XP009174512,, REBECCA E SLAGER ET AL: "IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an antiIL-4 receptor antagonist", JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 130, no. 2, 27 March 2012 (2012-03-27), pages 516-522.e4, XP028431308, ISSN: 0091-6749, DOI: 10.1016/J.JACI.2012.03.030 [retrieved on 2012-03-29], WENZEL SALLY ET AL: "Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE - NEJM -, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, vol. 368, no. 26, 27 June 2013 (2013-06-27), pages 2455-2466, XP008165248, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMOA1304048 [retrieved on 2013-05-21]

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

- 5 **1.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter et antistoff eller et antigenbindende fragment derav som spesifikt binder til interleukin-4-reseptor (IL-4R) for anvendelse for å redusere forekomsten av én eller flere astmaeksaserbasjoner hos et individ som lider av vedvarende astma,
- 10 hvori antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav omfatter sekvenser fra komplementaritetsbestemmende region (CDR) med tung kjede og lett kjede fra et sekvenspar fra en variabel region med tung kjede (HCVR) / variabel region med lett kjede (LCVR) ifølge SEQ ID NO: 162/164.
- 15 **2.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori astmaeksaserbasjonen er valgt fra gruppen som består av:
- (a) en reduksjon på 30 % eller mer fra grunnlinjen i morgentoppputløpsstrøm (PEF) på to påfølgende dager;
- (b) seks eller flere ekstra avløserpuffer av albuterol eller levalbuterol i en 24-timers periode (sammenlignet med grunnlinje) i to etterfølgende dager; og
- 20 (c) en forverring av astma som krever:
- (i) systemisk (oral og/eller parenteral) steroidbehandling, eller
- (ii) en økning i inhalerte kortikosteroider på minst 4 ganger siste dose mottatt før avbrytning, eller
- (iii) sykehusinnleggelse.
- 25 **3.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori den farmasøytiske sammensetningen har én eller flere av de følgende egenskapene:
- den omfatter 75 til 600 mg av antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav;
- den administreres til individet ved en doseringsfrekvens én gang i uken eller én gang
- 30 annenhver uke;
- den administreres til individet systemisk, subkutan, intravenøst eller intranasalt.
- 35 **4.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter et antistoff eller et antigenbindende fragment derav som spesifikt binder til interleukin-4-reseptor (IL-4R) for anvendelse for å forbedre én eller flere astmaassosierte parametere hos et individ som lider av vedvarende astma, hvori forbedringen i en astmaassosiert parameter er valgt fra gruppen som består av:

- (a) en økning fra grunnlinjen av tvunget ekspiratorisk volum i 1 sekund (FEV1) på minst 0,10 liter;
- (b) en økning fra grunnlinjen av ekspiratorisk morgentoppstrømningsrate (AM PEF) på minst 10,0 l/min;
- 5 (c) en økning fra grunnlinjen av ekspiratorisk kveldstoppstrømningsrate (PM PEF) på minst 1,0 l/min;
- (d) en reduksjon fra grunnlinjen av daglig anvendelse av albuterol/levalbuterol på minst 1 innånding/dag;
- (e) en reduksjon fra grunnlinjen av five-item Asthma Control Questionnaire (ACQ5) score
- 10 på minst 0,5 poeng;
- (f) en reduksjon fra grunnlinjen for oppvåkninger om natten (antall ganger per natt) målt daglig på minst 0,2 ganger per natt; og
- (g) en reduksjon fra grunnlinjen av 22-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) score på minst 5 poeng,
- 15 og hvori antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav omfatter sekvenser fra komplementaritetsbestemmende region (CDR) med tung kjede og lett kjede fra et sekvenspar fra en variabel region med tung kjede (HCVR) / variabel region med lett kjede (LCVR) ifølge SEQ ID NO: 162/164.
- 20 **5.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 4, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter 75 mg til 600 mg av antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav, og/eller hvori den farmasøytiske sammensetningen administreres til individet systemisk, subkutan, intravenøst eller intranasalt.
- 25 **6.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori et andre terapeutisk middel administreres til individet før, etter eller samtidig med den farmasøytiske sammensetningen, hvori det andre terapeutiske midlet fortrinnsvis er valgt fra gruppen som består av: en TNF-inhibitor, en IL-1-inhibitor, en IL-5-inhibitor, en IL-8-inhibitor, en IgE-inhibitor, en leukotrieninhibitor, et kortikosteroid, et
- 30 metylxantin, et NSAID, nedokromilnatrium, kromolynnatrium, en langtidsvirkende beta2-agonist, et anti-soppmiddel og en kombinasjon derav.
- 7.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter et antistoff eller et antigenbindende fragment derav som spesifikt binder til interleukin-4-reseptor (IL-4R) for anvendelse for
- 35 å redusere forekomsten av astmaeksaserbasjoner eller forbedre én eller flere astmaassosierte parametere hos et individ som lider av vedvarende astma, idet anvendelsen omfatter sekvensiell administrering til individet av en enkelt startdose av

den farmasøytiske sammensetningen, hvori administrering av den enkelte startdosen følges av én eller flere sekundære doser av den farmasøytiske sammensetningen, og hvori antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav omfatter sekvenser fra komplementaritetsbestemmende region (CDR) med tung kjede og lett kjede fra et
5 sekvenspar fra en variabel region med tung kjede (HCVR) / variabel region med lett kjede (LCVR) ifølge SEQ ID NO: 162/164.

8. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 7, hvori hver av den første dosen og de sekundære dosene av den farmasøytiske sammensetningen omfatter
10 75 mg til 600 mg av antistoffet eller det antigenbindende fragmentet, og/eller hvori den farmasøytiske sammensetningen administreres til individet systemisk, subkutan, intravenøst eller intranasalt.

9. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 7 til 8, hvori et andre terapeutisk middel administreres til individet før, etter eller samtidig med startdosen
15 og/eller den sekundære dosen til den farmasøytiske sammensetningen, hvori, fortrinnsvis det andre terapeutiske midlet velges fra gruppen som består av: en TNF-inhibitor, en IL-1-inhibitor, en IL-5-inhibitor, en IL-8-inhibitor, en IgE-inhibitor, en leukotrieninhibitor, et kortikosteroid, et metylxantin, et NSAID, nedokromilnatrium, kromolynnatrium, en
20 langtidsvirkende beta2-agonist, et anti-soppmiddel og en kombinasjon derav.

10. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7-9, hvori hver sekundære dose administreres 1 til 8 uker etter den umiddelbart foregående dosen, eller hvori minst 8 sekundære doser av antistoffet eller det
25 antigenbindende fragmentet derav som spesifikt binder en interleukin-4-reseptor (IL-4R) administreres til individet, og hvori hver sekundære dose administreres 1 uke etter den umiddelbart foregående dosen.

11. Farmasøytisk sammensetning som omfatter et antistoff eller antigenbindende
30 fragment derav som spesifikt binder til interleukin-4-reseptor (IL-4R) for anvendelse ved behandling av vedvarende astma som omfatter: (a) å velge en pasient som utviser et blodeosinofilnivå på minst 300 celler per mikroliter og/eller et sputumeosinofilt nivå på minst 3 %; og (b) administrering til pasienten av den farmasøytiske sammensetningen, hvori antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav omfatter sekvenser fra
35 komplementaritetsbestemmende region (CDR) med tung kjede og lett kjede fra et sekvenspar fra en variabel region med tung kjede (HCVR) / variabel region med lett kjede (LCVR) ifølge SEQ ID NO: 162/164.

12. Antistoff eller antigenbindende fragment derav som spesifikt binder til interleukin-4-reseptor (IL-4R) for anvendelse for å redusere eller eliminere avhengigheten til en pasient med vedvarende astma av innåndede kortikosteroider (ICS) og/eller langtidsvirkende beta-agonister (LABA) for behandling av én eller flere

5 astmaeksaserbasjoner som omfatter:

(a) å velge en pasient som har moderat til alvorlig vedvarende astma som er delvis kontrollert eller ukontrollert med en bakgrunnsbasert astmabehandling som omfatter et ICS, et LABA eller en kombinasjon derav;

10 (b) å administrere til pasienten en definert dose av antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ved en definert frekvens for en innledende behandlingsperiode mens man opprettholder pasientens bakgrunnsbaserte astmabehandling i den første behandlingsperioden; og

15 (c) gradvis å redusere eller eliminere doseringen av ICS og/eller LABA administrert til pasienten i løpet av en etterfølgende behandlingsperiode mens man fortsetter å administrere antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav til pasienten ved den definerte frekvensen og dosen som anvendes under den første behandlingsperioden hvori antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav omfatter sekvenser fra komplementaritetsbestemmende region (CDR) med tung kjede og lett kjede fra et sekvenspar fra en variabel region med tung kjede (HCVR) / variabel region med lett
20 kjede (LCVR) ifølge SEQ ID NO: 162/164.

13. Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ifølge krav 12, hvori ICS er flutikason, budesonid eller mometason, og/eller hvori LABA-et er salmeterol eller formoterol, og/eller hvori ICS/LABA-kombinasjonen er flutikason/salmeterol,
25 budesonid/formoterol, eller mometason/formoterol.

14. Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav for anvendelse ifølge krav 12 eller 13, hvori doseringen av LABA elimineres ved slutten av den innledende behandlingsperioden, og/eller hvori doseringen av LABA og/eller ICS gradvis reduseres
30 eller elimineres i løpet av 2 til 8 uker.

15. Antistoff eller antigenbindende fragment derav som spesifikt binder til interleukin-4-reseptor (IL-4R) for anvendelse ved behandling av moderat til alvorlig vedvarende astma, idet behandlingen omfatter: (a) å velge en pasient med et forhøyet nivå av en
35 biomarkør valgt fra gruppen som består av tymus og aktiveringsregulert kjemokin (TARC), IgE, eotaksin-3, periostin, karsinoembryonisk antigen (CEA), YKL-40 og fraksjonalt utåndet nitrogenoksid (FeNO); og (b) administrering til pasienten av en terapeutisk effektiv mengde av antistoffet eller det antigenbindende fragmentet,

hvor i antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav omfatter sekvenser fra komplementaritetsbestemmende region (CDR) med tung kjede og lett kjede fra et sekvenspar fra en variabel region med tung kjede (HCVR) / variabel region med lett kjede (LCVR) ifølge SEQ ID NO: 162/164.

5

16. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 15, hvor i antistoffet eller antigenbindingsfragmentet derav omfatter en tung kjede som omfatter sekvenser fra komplementaritetsbestemmende region (HCDR) med tung kjede ifølge henholdsvis SEQ ID NO:148, 150, og 152, og en lett kjede som omfatter sekvenser fra komplementaritetsbestemmende region (LCDR) med lett kjede ifølge henholdsvis SEQ ID NO:156, 158 og 160, hvor i, mer fortrinnsvis, antistoffet eller antigenbindingsfragmentet derav omfatter et HCVR som har aminosyresekvensen SEQ ID NO:162 og et LCVR som har aminosyresekvensen SEQ ID NO:164.

17. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7-10, hvor i startdosen og de sekundære dosene til den farmasøytiske sammensetningen hver omfatter den samme mengden av antistoffet eller det antigenbindende fragmentet, eller hvor i startdosen omfatter 600 mg av antistoffet eller det antigenbindende fragmentet, og hver av de sekundære dosene omfatter 75 til 300 mg av antistoffet eller det antigenbindende fragmentet.