



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3010539 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.12.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.07.24
(86)	European Application Nr.	14742021.0
(86)	European Filing Date	2014.06.20
(87)	The European Application's Publication Date	2016.04.27
(30)	Priority	2014.05.07, EP, 14305670 2013.06.21, US, 201361837912 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, USA
(72)	Inventor	MANNENT, Leda, c/o Sanofi54 Rue La Boetie, F-75008 Paris, Frankrike PIROZZI, Gianluca, c/o Sanofi55 Corporate DriveMail Code: 55A-505A, Bridgewater, NJ 08807, USA RADIN, Allen, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA GANDHI, Namita, A., c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA EVANS, Robert, c/o Regenron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS FOR TREATING NASAL POLYPOSIS BY ADMINISTERING AN IL-4R ANTAGONIST
------	-------	--

(56) References

Cited:

WO-A1-2012/047954

US-A1- 2013 052 190

WO-A2-2010/120524

D. LEZCANO-MEZA ET AL: "Interleukin (IL)-4 and to a lesser extent either IL-13 or interferon-gamma regulate the production of eotaxin-2/CCL24 in nasal polyps", ALLERGY, vol. 58, no. 10, 1 October 2003 (2003-10-01), pages 1011-1017, XP055141429, ISSN: 0105-4538, DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.00174.x

SCAVUZZO M C ET AL: "Inflammatory mediators and eosinophilia in atopic and non-atopic patients with nasal polyposis", BIOMEDICINE AND PHARMACOTHERAPY, ELSEVIER, FR, vol. 59, no. 6, 1 July 2005 (2005-07-01), pages 323-329, XP027640155, ISSN: 0753-3322 [retrieved on 2005-07-01]

C. HOPKINS ET AL: "Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test", CLINICAL OTOLARYNGOLOGY, vol. 34, no. 5, 1 October 2009 (2009-10-01), pages 447-454, XP055141534, ISSN: 1749-4478, DOI: 10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x cited in the application

HOPKINS ET AL: "The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict?", OTOLARYNGOLOGY AND HEAD AND NECK SURGERY, ROCHESTER, US, vol. 137, no. 4, 25 September 2007 (2007-09-25), pages 555-561, XP022266576, ISSN: 0194-5998, DOI: 10.1016/J.OTOHNS.2007.02.004

KLEMENTINA AVDEEVA ET AL: "Precision Medicine in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps", CURRENT ALLERGY AND ASTHMA REPORTS, vol. 18, no. 4, 24 March 2018 (2018-03-24), XP055531490, US ISSN: 1529-7322, DOI: 10.1007/s11882-018-0776-8

N. A. MOLFINO ET AL: "Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor", CLINICAL & EXPERIMENTAL ALLERGY, vol. 42, no. 5, 1 May 2012 (2012-05-01), pages 712-737, XP55026155, ISSN: 0954-7894, DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03854.x

BACHERT C ET AL: "Pharmacological management of nasal polyposis", DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, NZ, vol. 65, no. 11, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 1537-1552, XP002697885, ISSN: 0012-6667

GEVAERT ET AL: "Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps", JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 118, no. 5, 6 November 2006 (2006-11-06), pages 1133-1141, XP005844189, ISSN: 0091-6749, DOI: 10.1016/J.JACI.2006.05.031

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.** Farmasøytisk sammensetning omfattende et antistoff- eller antigenbindingsfragment
5 derav som spesifikt binder en interleukin-4-reseptor (IL-4R) for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle nasal polypose hos et individ med behov derav, hvori antistoff- eller antigenbindingsfragmentet derav omfatter tre HCDR-er (HCDR1, HCDR2 og HCDR3) og tre LCDR-er (LCDR1, LCDR2 og LCDR3), hvori HCDR1 omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO:3, HCDR2 omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID
10 NO:4, HCDR3 omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO:5, LCDR1 omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO:6, LCDR2 omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO:7, og LCDR3 omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO:8, og hvori nasal polypose eventuelt er bilateral nasal polypose.
- 2.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori individet har én eller flere av bihulebetennelse, rhinitt, astma, aspirinoverfølsomhet, ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID) overfølsomhet, har gjennomgått kirurgi for nesepolypper eller har kronisk rhinosinussitt.
- 3.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori antistoff- eller antigenbindingsfragmentet derav administreres i en dose på fra 0,1 mg til 600 mg, 100 mg til 400 mg eller 300 mg.
- 4.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori antistoff- eller antigenbindingsfragmentet derav omfatter en HCVR som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 1 og en LCVR som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:2.
- 5.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori én eller flere av de følgende betingelsene oppfylles:
- 30 (a) den farmasøytiske sammensetningen administreres til individet systemisk;
(a) den farmasøytiske sammensetningen administreres til individet lokalt;
(c) den farmasøytiske sammensetningen administreres til individet subkutan, intravenøst eller intranasalt; og
(d) antistoff- eller antigenbindingsfragmentet derav administreres til individet subkutan i
35 en dose på 300 mg.

6. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori et andre terapeutisk middel oppfyller ett eller flere av følgende kriterier:

(a) det andre terapeutiske midlet administreres til individet før, etter eller samtidig med den farmasøytiske sammensetningen;

5 (b) det andre terapeutiske midlet velges fra gruppen som består av en IgE-inhibitor, et antibiotikum og et soppdrepende middel;

(c) det andre terapeutiske midlet omfatter et intranasalt kortikosteroid, eventuelt hvori det intranasale kortikosteroidet er mometasonfuroatnesespray (MFNS);

10 (d) det andre terapeutiske midlet omfatter et inhalert kortikosteroid, eventuelt hvori det inhalerte kortikosteroidet er flutikason eller budesonid; og

(e) det andre terapeutiske midlet omfatter en langtidsvirkende beta2-agonist, eventuelt hvori den langtidsvirkende beta2-agonisten er salmeterol eller formoterol.

7. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori

15 administrering av antistoff- eller antigenbindingsfragmentet derav etterfølges av en forbedring av én eller flere nasale polyposeassosierte parametere valgt fra gruppen som består av:

a) score for SinoNasal-utfallstest (SNOT-22) med 22 elementer;

b) score for nasalt symptom;

20 c) antall nattlige oppvåkninger;

d) score for visuell analog (VAS) for alvorlighet i rhinosinusittsymptom;

e) score for astmakontrollspørreskjema (ACQ5) med fem elementer;

f) inspiratorisk strømming for nasal topp (NPIF);

g) UPSIT (luktidentifikasjonstest) fra University of Pennsylvania;

25 h) Lund-McKay-score; og

i) tredimensjonal volumetrisk måling av den maksillære bihulen.

8. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori

30 administrering av antistoff- eller antigenbindingsfragmentet derav etterfølges av en reduksjon i nesepolyppscore hos pasienten.

9. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori individet sekvensielt administreres med en enkelt utgangsdose av den farmasøytiske

sammensetningen etterfulgt av én eller flere sekundære doser av antistoff- eller

35 antigenbindingsfragmentet derav.

10. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 9, hvori antistoff- eller antigenbindingsfragmentet derav omfatter en HCVR som har aminosyresekvensen

ifølge SEQ ID NO: 1 og en LCVR som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:2.

11. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 9, hvori doseringsstrategien oppfyller ett av følgende kriterier:

- 5 (a) hver sekundære dose administreres 1 til 15 uker etter den umiddelbart forutgående dosen; eller
(b) minst 3 sekundære doser av antistoff- eller antigenbindingsfragmentet derav administreres til individet, hvori hver sekundære dose administreres 1 uke, 2 uker eller 4 uker etter den umiddelbart foregående dosen.

10

12. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 9, hvori doseringsstrategien oppfyller ett av følgende kriterier:

- (a) utgangsdosen og den ene eller flere sekundære dosene hver omfatter 50 mg til 600 mg av antistoff- eller antigenbindingsfragmentet derav;
15 (b) utgangsdosen og den ene eller flere sekundære dosene hver omfatter 100 mg til 400 mg av antistoff- eller antigenbindingsfragmentet derav;
(c) utgangsdosen og den ene eller flere sekundære dosene hver omfatter 300 mg av antistoff- eller antigenbindingsfragmentet derav; eller
(c) utgangsdosen og den ene eller flere sekundære dosene hver omfatter en lik mengde
20 av antistoff- eller antigenbindingsfragmentet derav.

13. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 9, hvori doseringsstrategien oppfyller ett av følgende kriterier:

- (a) utgangsdosen omfatter en første mengde av antistoff- eller
25 antigenbindingsfragmentet derav, og den ene eller flere sekundære dosene omfatter hver en andre mengde av antistoff- eller antigenbindingsfragmentet derav; eller
(b) utgangsdosen omfatter en første mengde av antistoff- eller
antigenbindingsfragmentet derav, og den ene eller flere sekundære dosene omfatter hver en andre mengde av antistoff- eller antigenbindingsfragmentet derav, hvori den første
30 mengden av antistoff- eller antigenbindingsfragmentet derav er 1,5x, 2x, 2,5x, 3x, 3,5x eller 5x den andre mengden av antistoff- eller antigenbindingsfragmentet derav.

14. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 9, hvori individet har én eller flere av bilateral nasal polypose, bihulebetennelse, kronisk rhinosinussitt,
35 rhinitt, astma, aspirinoverfølsomhet, overfølsomhet for ikke-steroid anti-inflammatorisk legemiddel (NSAID), eller har gjennomgått kirurgi for nesepolypper.

15. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 9, hvori utgangsdosen og de sekundære dosene oppfyller ett eller flere av følgende kriterier:

(a) utgangsdosen og sekundærdosene administreres ved samme eller forskjellige administrasjonsveier;

- 5 (a) utgangsdosen og sekundærdosene administreres subkuttant, intravenøst eller intranasalt.

16. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 9, hvori administrering av utgangsdosen og den ene eller flere sekundære dosene etterfølges av en forbedring av én eller flere nasale polyposeassosierte parametere valgt fra gruppen som består av:

a) score for SinoNasal-utfallstest (SNOT-22) med 22 elementer;

b) score for nasalt symptom;

c) antall nattlige oppvåkninger;

- 15 d) score for visuell analog (VAS) for alvorlighet i rhinosinusittsymptom;

e) score for astmakontrollspørreskjema (ACQ5) med fem elementer;

f) inspiratorisk strømming for nasal topp (NPIF);

g) UPSIT (luktidetifikasjonstest) fra University of Pennsylvania;

h) Lund-McKay-score;

- 20 i) tredimensjonal volumetrisk måling av den maksillære bihulen; og

j) individvurdert nesetetthet/hindring.

17. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 9, hvori doseringsstrategien oppfyller ett eller flere av følgende kriterier:

- 25 (a) å administrere antistoff- eller antigenbindingsfragmentet derav etterfølges av en reduksjon i nesepolyppscore hos pasienten;

(b) et andre terapeutisk middel administreres til individet før, etter eller samtidig med utgangsdosen eller den ene eller flere sekundære dosene;

- 30 (c) et andre terapeutisk middel administreres til individet før, etter eller samtidig med utgangsdosen eller den ene eller flere sekundære dosene, hvori det andre terapeutiske midlet velges fra gruppen som består av en IgE-inhibitor, et antibiotikum og et soppdrepende middel;

- 35 (d) et andre terapeutisk middel administreres til individet før, etter eller samtidig med utgangsdosen eller den ene eller flere sekundære dosene, hvori det andre terapeutiske midlet omfatter et intranasalt kortikosteroid, eventuelt hvori det intranasale kortikosteroidet er mometasonfuroatnesespray (MFNS);

(e) et andre terapeutisk middel administreres til individet før, etter eller samtidig med utgangsdosen eller den ene eller flere sekundære dosene, hvori det andre terapeutiske

midlet omfatter et inhalert kortikosteroid, eventuelt hvori det inhalerte kortikosteroidet er flutikason eller budesonid; og

(e) et andre terapeutisk middel administreres til individet før, etter eller samtidig med utgangsdosen eller den ene eller flere sekundære dosene, hvori det andre terapeutiske

5 midlet omfatter en langtidsvirkende beta2-agonist, eventuelt hvori den langtidsvirkende beta2-agonisten er salmeterol eller formoterol.

18. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori anvendelsen omfatter valg av en pasient basert på én eller flere av følgende standarder:

- 10 i) en minimal bilateral nesepolyppscore på 5;
- ii) minst to eller flere av de kroniske symptomene på bihulebetennelse valgt fra gruppen som består av: nasal blokkade/hindring/tetthet, fremre eller bakre nesedrypp, ansiktssmerte eller trykk, og reduksjon eller tap av lukt;
- iii) et forhøyet nivå av ett eller flere gener valgt fra gruppen som består av thymus og
15 aktiveringsregulert kjemokin (TARC), eotaksin-3, periostin, karsinoembryonisk antigen (CEA) og YKL-40; og
- iv) et forhøyet nivå av eosinofiler i blod eller eosinofiler i spytt; og
hvori den valgte pasienten administreres én eller flere doser av den farmasøytiske sammensetningen slik at ett eller flere av følgende kriterier oppfylles:
- 20 i) pasientens nesepolyppscore reduseres;
- ii) de to eller flere kroniske symptomene på bihulebetennelse forbedres;
- iii) nivået på ett eller flere gener valgt fra gruppen som består av tymus og aktiveringsregulert kjemokin (TARC), eotaksin-3, periostin, karsinoembryont antigen (CEA), og YKL-40; og
- 25 iv) nivået av eosinofiler i blod eller eosinofiler i sputum reduseres sammenlignet med nivået før administrering.

19. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 1, 9 eller 18, hvori antistoffet omfatter dupilumab eller et antigenbindingsfragment derav.

30

20. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 1, 9 eller 18, videre omfattende et andre terapeutisk middel, for anvendelse for behandling av kronisk bihulebetennelse (CS) med bilateral nasal polypose (NP) hos individet eller pasienten.

35 **21.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 1, 9 eller 18, hvori individet eller pasienten ikke er mindre enn 18 år gammel og ikke mer enn 65 år gammel.

- 22.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori den nasale polyposen er utilstrekkelig kontrollert med intranasale kortikosteroider (INCS), hvori individet sekvensielt administreres en enkelt utgangsdose av den farmasøytiske sammensetningen etterfulgt av én eller flere sekundære doser av antistoff- eller
- 5 antigenbindingsfragmentet derav, og hvori ett eller flere ytterligere terapeutiske midler administreres til individet før, etter eller samtidig med den farmasøytiske sammensetningen.