



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3638291 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/26 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.17
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.08.18
(86)	European Application Nr.	18734135.9
(86)	European Filing Date	2018.06.15
(87)	The European Application's Publication Date	2020.04.22
(30)	Priority	2017.06.16, GB, 201709643 2017.09.05, GB, 201714203 2018.01.19, GB, 201800873
(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	Zealand Pharma A/S, Sydmarken 11, 2860 Søborg, Danmark
(72)	Inventor	SONNE, Kim, c/o Zealand Pharma A/SSmedeland 36, DK-2600 Glostrup, Danmark MOURITZEN, Ulrik, c/o Zealand Pharma A/SSmededland 36, DK-2600 Glostrup, Danmark GLERUP, Peter, c/o Zealand Pharma A/SSmedeland 36, DK-2600 Glostrup, Danmark JEPPESEN, Palle Bekker, Ellebækvej 32, DK-2820 Gentofte, Danmark
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **DOSAGE REGIMES FOR THE ADMINISTRATION OF GLUCAGON-LIKE-PEPTIDE-2 (GLP-2) ANALOGUES**

(56) References Cited: WO-A1-2013/164484
WO-A2-2006/050244
WO-A1-2016/038455
WO-A1-2008/056155
WO-A2-2006/117565
Ther Adv: "Therapeutic Advances in Gastroenterology Review", , 1 January 2012 (2012-01-01), pages 159-171, XP055515675, Retrieved from the Internet:
URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342570/pdf/10.1177_1756283X11436318.pdf
LAUREN K SCHWARTZ ET AL: "Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome", CLINICAL AND TRANSLATIONAL GASTROENTEROLOGY, vol. 7, no. 2, 1 February 2016 (2016-02-01), pages e142-e142,

XP055515711, DOI: 10.1038/ctg.2015.69

P. B. JEPPESEN ET AL: "Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome", GUT, vol. 60, no. 7, 1 July 2011 (2011-07-01), pages 902-914, XP055515665, UK ISSN: 0017-5749, DOI: 10.1136/gut.2010.218271

THOMAS THYMANN ET AL: "Acute Effects of the Glucagon-Like Peptide 2 Analogue, Teduglutide, On Intestinal Adaptation in Newborn Pigs With Short Bowel Syndrome :", JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION, 1 January 2014 (2014-01-01), page 1, XP055504621, US ISSN: 0277-2116, DOI: 10.1097/MPG.0000000000000295

BHARATI KOCHAR ET AL: "Safety and Efficacy of Teduglutide (Gattex) in Patients With Crohn's Disease and Need for Parenteral Support Due to Short Bowel Syndrome-associated Intestinal Failure :", JOURNAL OF CLINICAL GASTROENTEROLOGY., vol. 51, no. 6, 1 July 2017 (2017-07-01), pages 508-511, XP055515660, US ISSN: 0192-0790, DOI: 10.1097/MCG.0000000000000604

PALLE B. JEPPESEN ET AL: "Teduglutide Reduces Need for Parenteral Support Among Patients With Short Bowel Syndrome With Intestinal Failure", GASTROENTEROLOGY, vol. 143, no. 6, 1 December 2012 (2012-12-01), pages 1473-1481.e3, XP055515704, US ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.007

JEPPESEN P B ET AL: "Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide - Analyses from a randomised, placebo-controlled s", CLINICAL NUTRITION, vol. 32, no. 5, 28 March 2013 (2013-03-28) , pages 713-721, XP028710188, ISSN: 0261-5614, DOI: 10.1016/J.CLNU.2013.03.016

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/>

[EP3638291]

1

Patentkrav

1. Glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analog for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling og/eller forebygging av en mage- og tarmrelatert lidelse hos en

5 menneskelig pasient, hvori GLP-2-analogen er representert ved formelen:

R^1-Z^1 -His-Gly-Glu-Gly-X₅-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X₁₁-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-

Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z²-R²

hvori:

R¹ er hydrogen, C₁₋₄-alkyl (f.eks. metyl), acetyl, formyl, benzoyl eller trifluoracetyl;

10 X₅ er Ser eller Thr;

X₁₁ er Ala eller Ser;

R² er NH₂ eller OH; og

Z¹ og Z² uavhengig er fraværende eller en peptidsekvens på 1-6 aminosyreenheter av Lys; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat

15 derav; og

hvori fremgangsmåten omfatter administrering av GLP-2-analogen til pasienten én eller to ganger ukentlig.

2. Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 1, hvori den mage- og tarmrelaterte lidelsen er ulcus, fordøyelseslidelse, malabsorpsjonssyndromer, korttarmssyndrom, cul-de-sac-syndrom, inflammatorisk tarmsykdom, cøliakisk sprue (som for eksempel stammer fra glutenindusert enteropati eller cøliakisykdom), tropisk sprue, hypogammaglobulinemisk sprue, enteritt, regional enteritt (Crohns sykdom), ulcerøs kolitt, tynntarmsskade eller korttarmssyndrom (SBS).

20

25

3. Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 2, hvori den mage- og tarmrelaterte lidelsen er korttarmssyndrom.

30

[EP3638291]

2

5 **4.** Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 1, hvori den mage- og tarmrelaterte lidelsen er stråleenteritt, infeksiøs eller postinfeksiøs enteritt eller tynntarmsskade som skyldes toksiske eller andre kjemoterapeutiske midler, eller en bivirkning av kjemoterapi eller strålebehandling.

10 **5.** Glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analog for anvendelse i en terapeutisk fremgangsmåte for å øke den langsgående veksten av tarmene hos en menneskelig pasient med behov for dette, hvori GLP-2-analogen er representert ved formelen:
 R^1-Z^1 -His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z²-R²

hvori:

R¹ er hydrogen, C₁₋₄-alkyl (f.eks. metyl), acetyl, formyl, benzoyl eller trifluoracetyl;

15 X5 er Ser eller Thr;

X11 er Ala eller Ser;

R² er NH₂ eller OH; og

20 Z¹ og Z² uavhengig er fraværende eller en peptidsekvens på 1-6 aminosyreenheter av Lys; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav; og

hvori fremgangsmåten omfatter administrering av GLP-2-analogen til pasienten én eller to ganger ukentlig.

25 **6.** Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 5, hvori:

(a) tarmen økes med minst 30 % sammenlignet med kontroll; og/eller

(b) det oppnås økt absorpsjonskapasitet etter at behandlingen har stanset; og/eller

30 (c) den menneskelige pasienten behandles én eller to ganger ukentlig i minst 1 til 3 år; og/eller

(d) den menneskelige pasienten er en pasient som har SBS-tarmsvikt; og/eller

[EP3638291]

3

(e) den menneskelige pasienten er en pasient som er på grensen mellom å være en pasient som har SBS-tarminuffisiens og SBS-tarmsvikt.

5 **7.** Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av GLP-2-analogen til pasienten én gang ukentlig.

10 **8.** Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av GLP-2-analogen til pasienten to ganger ukentlig.

15 **9.** Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av en flerhet doser av GLP-2-analogen til pasienten, hvori dosene er adskilt i tid med én uke, eventuelt hvori dosene administreres til pasienten i 1 til 3 år.

20 **10.** Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av GLP-2-analogen i en dose i området fra 0,5 mg til og med 25 mg per pasient én eller to ganger ukentlig, eventuelt fra 1 mg til og med 20 mg per pasient én eller to ganger ukentlig,
25 eventuelt fra 1 mg til og med 10 mg per pasient én eller to ganger ukentlig, eventuelt fra 2 mg til og med 7 mg per pasient én eller to ganger ukentlig, eventuelt fra 5 mg til og med 7 mg per pasient én eller to ganger ukentlig eller eventuelt fra 2 mg til og med 5 mg per pasient én eller to ganger ukentlig.

30 **11.** Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av GLP-2-analogen i en

[EP3638291]

4

fast dose på 2 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg eller 15 mg én eller to ganger ukentlig.

5 **12.** Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av GLP-2-analogen i en fast dose på 10 mg én eller to ganger ukentlig.

10 **13.** Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av GLP-2-analogen i en fast dose på 2 mg én eller to ganger ukentlig.

15 **14.** Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av GLP-2-analogen ved injeksjon.

20 **15.** Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 14, hvori:
(a) dosen av GLP-2-analogen deles i to eller tre doser som administreres på romlig adskilte injeksjonssteder; og/eller
(b) fremgangsmåten omfatter administrering av GLP-2-analogen ved intravenøs injeksjon, subkutan injeksjon eller intramuskulær injeksjon; og/eller
25 (c) administrering av GLP-2-analogen forårsaker dannelse av et subkutant depot fra hvilket GLP-2-analogen eller metabolitter derav frisettes; og/eller
(d) fremgangsmåten omfatter administrering av GLP-2-analogen ved å anvende en injeksjonspenn.

30 **16.** Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori X5 er Thr, og/eller X11 er Ala.

[EP3638291]

5

17. Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, som er:

ZP1848	H-HGEGTFSSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK-NH ₂ ,
ZP2949	H-HGEGTFSSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKK-OH,
ZP2711	H-HGEGTFSSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKK-OH,
ZP2469	H-HGEGTFSSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDK-OH,
ZP1857	H-HGEGTFSSSELATILDALAARDFIAWLIATKITD-NH ₂ eller
ZP2530	H-HGEGTFSSSELATILDALAARDFIAWLIATKITD-OH.

5 **18.** Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 17, som er: ZP1848 H-HGEGTFSSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK-NH₂

10 **19.** Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvori X5 er Ser, og/eller X11 er Ser.

15 **20.** Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15 eller 19, som er:

ZP1846	H-HGEGSFSSSELSTILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK-NH ₂ ,
ZP1855	H-HGEGSFSSSELSTILDALAARDFIAWLIATKITD-NH ₂ eller
ZP2242	H-HGEGSFSSSELSTILDALAARDFIAWLIATKITDK-OH.

21. Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 20, som er: ZP1846 H-HGEGSFSSSELSTILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK-NH₂

20

[EP3638291]

6

22. Glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analog for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av korttarmssyndrom (SBS) hos et menneskelig individ som mottar et parenteralt støtte (PS) -regime, der fremgangsmåten omfatter:

5 (i) administrering til individet av en GLP-2-analog representert ved formelen:
 R^1-Z^1 -His-Gly-Glu-Gly-X₅-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X₁₁-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-

Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z²-R²

hvori:

R¹ er hydrogen, C₁₋₄-alkyl (f.eks. metyl), acetyl, formyl, benzoyl eller trifluoracetyl;

10 X₅ er Ser eller Thr;

X₁₁ er Ala eller Ser;

R² er NH₂ eller OH; og

Z¹ og Z² uavhengig er fraværende eller en peptidsekvens på 1-6 aminosyreenheter av Lys; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat
 15 derav; og

hvori GLP-2-analogen administreres én eller to ganger ukentlig over et tidsrom som er tilstrekkelig til å forlenge og forbedre funksjonen til individets tynntarm;

(ii) etter trinn (i) å redusere en frekvens og/eller et volum av det parenterale støtte (PS) -regimet som svar på tynntarmens forbedrede funksjon; og

20 (iii) eventuelt å gjenta trinn (i) og (ii) som svar på at individet viser forbedret funksjon over tid som et resultat av ytterligere vekst av tynntarmen.

23. Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 22, hvori behandling administreres til
 25 individet i 18 til 150 uker, i 18 til 100 uker eller i 18 til 52 uker.

24. Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 22 eller krav 23, hvori fremgangsmåten omfatter vurdering av et opprinnelig PS-volum innen de første få dagene av GLP-
 30 2-terapien, etterfulgt av ukentlig vurdering i den første måneden av GLP-2-terapien, månedlig vurdering over de neste 1-3 månedene av GLP-2-terapien og/eller vurdering hver 3.-6. måned inntil GLP-2-terapien er avsluttet.

[EP3638291]

7

- 5 **25.** Den glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analogen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av kravene 22 to 24, hvori trinn (ii) i fremgangsmåten ovenfor omfatter trinnene: (a) å bestemme volumet av PS som kreves av individet på dette tidspunktet i behandlingen, (b) å sammenligne dette med et referanse-PS-volum bestemt ved GLP-2-terapiens oppstart og (c) å redusere frekvensen eller volumet av PS der individet viser forbedret funksjon til tynntarmen.
- 10 **26.** Glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) -analog for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av og/eller forebygging hos en pasient som har SBS-tarminsuffisiens (SBS-II), hvori behandlingen forebygger eller utsetter utviklingen av SBS-tarmsvikt (SBS-IF), hvori GLP-2-analogen er representert ved formelen:
 R^1-Z^1 -His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-
15 Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z²-R²
hvor:
R¹ er hydrogen, C₁₋₄-alkyl (f.eks. metyl), acetyl, formyl, benzoyl eller trifluoracetyl;
X5 er Ser eller Thr;
20 X11 er Ala eller Ser;
R² er NH₂ eller OH; og
Z¹ og Z² er uavhengig fraværende eller en peptidsekvens av 1-6 aminosyreenheter av Lys; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav,
25 hvor fremgangsmåten omfatter administrering av GLP-2-analogen til pasienten én eller to ganger ukentlig.