



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3720433 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/28 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.05.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.02.02
(86)	European Application Nr.	18815624.4
(86)	European Filing Date	2018.12.04
(87)	The European Application's Publication Date	2020.10.14
(30)	Priority	2017.12.04, US, 201762594184 P 2018.03.22, US, 201862646553 P 2018.04.10, US, 201862655568 P 2018.05.09, US, 201862669095 P 2018.10.04, US, 201862741313 P 2018.10.25, US, 201862750595 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	Alexion Pharmaceuticals, Inc., 121 Seaport Boulevard, Boston, MA 02210, USA
(72)	Inventor	ALA, Aftab, c/o Wilson Therapeutics AB Kungsgatan 3, 111 43 Stockholm, Sverige BJARTMAR, Carl, c/o Wilson Therapeutics AB Kungsgatan 3, 111 43 Stockholm, Sverige WEISS, Karl-Heinz, c/o Wilson Therapeutics AB Kungsgatan 3, 111 43 Stockholm, Sverige SCHILSKY, Michael, c/o Wilson Therapeutics AB Kungsgatan 3, 111 43 Stockholm, Sverige ASKARI, Frederick, c/o Wilson Therapeutics AB Kungsgatan 3, 111 43 Stockholm, Sverige CZLONKOWSKA, Anna, c/o Wilson Therapeutics AB Kungsgatan 3, 111 43 Stockholm, Sverige FERENCI, Peter, c/o Wilson Therapeutics AB Kungsgatan 3, 111 43 Stockholm, Sverige HEDERA, Peter, c/o Wilson Therapeutics AB Kungsgatan 3, 111 43 Stockholm, Sverige
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	BIS-CHOLINE TETRATHIOMOLYBDATE FOR TREATING WILSON DISEASE
------	-------	---

(56) References

Cited:

WO-A2-2007/084818

WEISS K H ET AL: "WTX101 in patients newly diagnosed with Wilson disease: final results of a global, prospective phase 2 trial", JOURNAL OF HEPATOLOGY, vol. 66, no. 1, Suppl. S, April 2017 (2017-04), page S88, XP85011522, & INTERNATIONAL LIVER CONGRESS / 52ND ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN-ASSOCIATION-FOR-THE-STUDY-OF-THE- LIVER; AMSTERDAM, NETHERLANDS; APRIL 19 -23, 2017 ISSN: 0168-8278

SCHILSKY MICHAEL L ET AL: "An Ongoing Extension of a Phase 2 Study of WTX101 in Newly Diagnosed Wilson Disease Patients", HEPATOLOGY, vol. 66, no. Suppl. 1, Sp. Iss. SI, October 2017 (2017-10), page 429A, XP002789220, & 68TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-THE-STUDY-OF-LIVE R-DISEASES (AASLD) / LIVER MEETING; WASHINGTON, DC, USA; OCTOBER 20 -24, 2017 ISSN: 0270-9139

WEISS KARL HEINZ ET AL: "Bis-choline tetrathiomolybdate in patients with Wilson's disease: an open-label, multicentre, phase 2 study.", THE LANCET. GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY 12 2017, vol. 2, no. 12, 5 October 2017 (2017-10-05), pages 869-876, XP009511454, ISSN: 2468-1253

"Posters Thursday, 12 April 2018 ED - Zoulim Fabien", JOURNAL OF HEPATOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 68, 28 March 2018 (2018-03-28), XP085370986, ISSN: 0168-8278, DOI: 10.1016/S0168-8278(18)30428-8

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. Bis-kolin-tetratiomolybdat til bruk for å behandle Wilsons sykdom hos en pasient, der bis-kolin-tetratiomolybdatet blir administrert til pasienten i en fastende tilstand.

5

2. Bis-kolin-tetratiomolybdat til bruk ifølge krav 1, der 15 mg bis-kolin-tetratiomolybdat blir administrert til pasienten én gang daglig.

10

3. Bis-kolin-tetratiomolybdat til bruk ifølge krav 1 eller 2, der bis-kolin-tetratiomolybdatet blir administrert til pasienten som en doseringsform med forsinket frigjøring, fortrinnsvis der doseringsformen er en tablett eller en kapsel, eller doseringsformen er en enterisk belagt tablett.

15

4. Bis-kolin-tetratiomolybdat til bruk ifølge et av kravene 1 to 3, der pasienten oppviser en reduksjon i $NCC_{korrigert}$ slik det er målt etter 24 uker med administrering sammenliknet med pasientens $NCC_{korrigert}$ slik det er målt før administrering, så som en reduksjon på minst 20 %, en reduksjon på minst 35 %, en reduksjon på minst 50 %, eller en reduksjon på minst 75 % i $NCC_{korrigert}$ slik det er målt etter 24 uker med administrering sammenliknet med pasientens $NCC_{korrigert}$ slik det er målt før administrering.

20

5. Bis-kolin-tetratiomolybdat til bruk ifølge et av kravene 1 til 4, der pasienten oppviser en reduksjon i $NCC_{korrigert}$ slik det er målt etter 48 uker med administrering sammenliknet med pasientens $NCC_{korrigert}$ slik det er målt før administrering, så som en reduksjon på minst 20 %, en reduksjon på minst 35 %, en reduksjon på minst 50 %, eller en reduksjon på minst 75 % i $NCC_{korrigert}$ slik det er målt etter 48 uker med administrering sammenliknet med pasientens $NCC_{korrigert}$ slik det er målt før administrering.

25

6. Bis-kolin-tetratiomolybdat til bruk ifølge krav 1, der administrering av bis-kolin-tetratiomolybdat blir modifisert dersom pasienten oppviser:

30

(1) et nivå av alanin-aminotransferase (ALT) som er minst to ganger ALT-nivået som blir oppvist når behandling med bis-kolin-tetratiomolybdat begynner,

(2) et nivå av alanin-aminotransferase (ALT) som er minst to ganger den øvre normalgrensen (ULN),

35

(3) et hemoglobinnivå på 70 % eller mindre av hemoglobinnivået som blir oppvist når behandling med bis-kolin-tetratiomolybdat begynner,

(4) et blodplatetall på 70 % eller mindre av blodplatetallet som blir oppvist når behandling med bis-kolin-tetratiomolybdat begynner, eller

(5) et nøytrofiltall på 70 % eller mindre av nøytrofiltallet som blir oppvist når behandling med bis-kolin-tetratiomolybdat begynner,

der dosen med bis-kolin-tetratiomolybdat blir redusert, og der:

dersom pasienten var på en dose med 15 mg bis-kolin-tetratiomolybdat én gang daglig,

5 blir dosen redusert til 15 mg bis-kolin-tetratiomolybdat annenhver dag;

dersom pasienten var på en dose med 30 mg bis-kolin-tetratiomolybdat én gang daglig,

blir dosen redusert til 15 mg bis-kolin-tetratiomolybdat én gang daglig;

dersom pasienten var på en dose med 45 mg bis-kolin-tetratiomolybdat én gang daglig,

blir dosen redusert til 30 mg bis-kolin-tetratiomolybdat én gang daglig;

10 dersom pasienten var på en dose med 60 mg bis-kolin-tetratiomolybdat én gang daglig,

blir dosen redusert til 45 mg bis-kolin-tetratiomolybdat én gang daglig;

dersom pasienten var på en dose med 75 mg bis-kolin-tetratiomolybdat én gang daglig,

blir dosen redusert til 60 mg bis-kolin-tetratiomolybdat én gang daglig; eller

dersom pasienten var på en dose med 90 mg bis-kolin-tetratiomolybdat én gang daglig,

15 blir dosen redusert til 75 mg bis-kolin-tetratiomolybdat én gang daglig.

7. Bis-kolin-tetratiomolybdat til bruk ifølge krav 6, der administrering med bis-kolin-tetratiomolybdat blir modifisert dersom pasienten oppviser et nivå av alanin-aminotransferase (ALT) på minst to ganger den øvre normalgrensen (ULN), der ULN er 20 30–45 IU/mL, eller der ULN er 34 IU/mL, eller der ULN er 40 IU/mL.

8. Bis-kolin-tetratiomolybdat til bruk ifølge krav 1, der, dersom pasienten oppviser et avvikende testresultat, blir bis-kolin-tetratiomolybdatet administrert til pasienten:

(a) med en første dosering som omfatter fra ca. 15 til ca. 90 mg per dag med bis-kolin-tetratiomolybdat i et første tidsrom, etterfulgt av 25

(b) med en andre dosering som omfatter minst ca. 15 mg per dag mindre med bis-kolin-tetratiomolybdat enn den første doseringen i et andre tidsrom.

9. Bis-kolin-tetratiomolybdat til bruk ifølge krav 8, der:

30 (i) den første doseringen omfatter ca. 15 mg per dag med bis-kolin-tetratiomolybdat, og den andre doseringen omfatter mindre enn ca. 15 mg per to dager med bis-kolin-tetratiomolybdat; eller

(ii) den første doseringen omfatter ca. 30 mg per dag med bis-kolin-tetratiomolybdat, og den andre doseringen omfatter mindre enn ca. 15 mg per dag med bis-kolin-tetratiomolybdat; eller 35

(iii) den første doseringen omfatter ca. 45 mg per dag med bis-kolin-tetratiomolybdat, og den andre doseringen omfatter mindre enn ca. 30 mg per dag med bis-kolin-tetratiomolybdat; eller

(iv) den første doseringen omfatter ca. 60 mg per dag med bis-kolin-tetratiomolybdat, og den andre doseringen omfatter mindre enn ca. 45 mg per dag med bis-kolin-tetratiomolybdat; eller

(v) den første doseringen omfatter ca. 75 mg per dag med bis-kolin-tetratiomolybdat, og den andre doseringen omfatter mindre enn ca. 60 mg per dag med bis-kolin-tetratiomolybdat; eller

(vi) den første doseringen omfatter ca. 90 mg per dag med bis-kolin-tetratiomolybdat, og den andre doseringen omfatter mindre enn ca. 75 mg per dag med bis-kolin-tetratiomolybdat.

10

10. Bis-kolin-tetratiomolybdat til bruk ifølge krav 8 eller 9, der det avvikende testresultatet omfatter:

(i) et nivå av alanin-aminotransferase (ALT) på (1) minst to ganger et utgangsnivå av ALT slik det er målt før administrering med bis-kolin-tetratiomolybdat, eller (2) mer enn 68 IU/mL; eller

15

(ii) et hemoglobinnivå på (1) 70 % eller mindre av et utgangsnivå av hemoglobin slik det er målt før administrering med bis-kolin-tetratiomolybdat, eller (2) 70 % eller mindre av et normalt hemoglobinnivå; eller

(iii) et blodplatetall på (1) 70 % eller mindre av et utgangs-blodplatetall slik det er målt før administrering med bis-kolin-tetratiomolybdat, eller (2) 70 % eller mindre av et normalt blodplatetall; eller

20

(iv) et nøytrofiltall på (1) 70 % eller mindre av et utgangs-nøytrofiltall slik det er målt før administrering med bis-kolin-tetratiomolybdat, eller (2) 70 % eller mindre av et normalt nøytrofiltall.

25

11. Bis-kolin-tetratiomolybdat til bruk ifølge krav 8, der det avvikende testresultatet omfatter et nivå av alanin-aminotransferase (ALT) på minst fem ganger en utgangs-ALT slik det er målt før administrering med bis-kolin-tetratiomolybdat, og der:

(c) behandling blir avbrutt i et tredje tidsrom mellom trinn (a) og trinn (b) til pasienten oppviser et nivå av alanin-aminotransferase (ALT) som er mindre enn to ganger utgangs-ALT-en slik det er målt før administrering med bis-kolin-tetratiomolybdat; og eventuelt der den andre dosen i trinn (b) er 15 mg annenhver dag.

30

12. Bis-kolin-tetratiomolybdat til bruk ifølge krav 8, der det avvikende testresultatet omfatter et nivå av alanin-aminotransferase (ALT) på minst 200 IU/mL, og der:

35

(c) behandling blir avbrutt i et tredje tidsrom mellom trinn (a) og trinn (b) til pasienten oppviser et nivå av alanin-aminotransferase (ALT) som er mindre enn 68 IU/mL; og eventuelt

der den andre dosen i trinn (b) er 15 mg annenhver dag.

13. Bis-kolin-tetratiomolybdat til bruk ifølge krav 8, der det avvikende testresultatet omfatter et hemoglobinnivå som er mindre enn 8 g/dL i fravær av blødning, og der:

- 5 (c) behandling blir avbrutt i et tredje tidsrom mellom trinn (a) og trinn (b) til pasienten oppviser et hemoglobinnivå som er likt hemoglobinnivået slik det er målt før administrering med bis-kolin-tetratiomolybdat; og eventuelt der den andre dosen i trinn (b) er 15 mg annenhver dag.

10 14. Bis-kolin-tetratiomolybdat til bruk ifølge krav 8, der det avvikende testresultatet omfatter et blodplatetall på mindre enn 30 000/ μ L, og der:

(c) behandling blir avbrutt i et tredje tidsrom mellom trinn (a) og trinn (b) til pasienten oppviser et blodplatetall som er likt blodplatetallet slik det er målt før administrering med bis-kolin-tetratiomolybdat; og eventuelt

- 15 der den andre dosen i trinn (b) er 15 mg annenhver dag.

15. Bis-kolin-tetratiomolybdat til bruk ifølge krav 8, der det avvikende testresultatet omfatter et nøytrofiltall på mindre enn $1,0 \times 10^3/\mu$ L, og der:

- 20 (c) behandling blir avbrutt i et tredje tidsrom mellom trinn (a) og trinn (b) til pasienten oppviser et nøytrofiltall som er likt nøytrofiltallet slik det er målt før administrering med bis-kolin-tetratiomolybdat; og eventuelt der den andre dosen i trinn (b) er 15 mg annenhver dag.

25 16. Bis-kolin-tetratiomolybdat til bruk ifølge et av kravene 4 til 15, som ytterligere omfatter å måle minst én av pasientens:

- a) nivå av $NCC_{korrigert}$;
b) nivå av alanin-aminotransferase (ALT);
c) hemoglobinnivå;
d) blodplatetall; og
30 e) nøytrofiltall.