



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3883606 B9

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 14/54 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.09.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.07.12
(86)	European Application Nr.	19867085.3
(86)	European Filing Date	2019.09.24
(87)	The European Application's Publication Date	2021.09.29
(30)	Priority	2018.09.24, US, 201862735501 P 2018.11.20, US, 201862769818 P 2019.09.04, US, 201962895774 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
	Correction in the Gazette	2023.11.20
	Correction in EPO	2023.10.04
(73)	Proprietor	Janssen Biotech, Inc., 800/850 Ridgeview Drive, Horsham, PA 19044, USA
(72)	Inventor	JOHANNIS, Jewel, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA LI, Katherine, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA MARANO, Colleen, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA STRAUSS, Richard, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA ZHANG, Hongyan, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA ADEDOKUN, Omoniyi, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA O'BRIEN, Christopher, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA SHIELDS-TUTTLE, Kimberly, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Postboks 1052 Hoff, 0218 OSLO, Norge

(54) Title **SAFE AND EFFECTIVE METHOD OF TREATING ULCERATIVE COLITIS WITH ANTI-IL12/IL23 ANTIBODY**

(56) References

Cited:

US-A1- 2018 252 728

US-A1- 2009 181 027

ADEDOKUN OMONIYI J ET AL: "Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships of Ustekinumab in Patients With Crohn's Disease", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER INC, US, vol. 154, no. 6, 31 May 2018 (2018-05-31), pages 1660-1671, XP085387073, ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1053/J.GASTRO.2018.01.043

PANACCIONE REMO ET AL: "Briakinumab for Treatment of Crohn's Disease : Results of a Randomized Trial", HHS PUBLIC ACCESS AUTHOR MANUSCRIPT, 1 April 2015 (2015-04-01), page 1, XP055924805, US ISSN: 1078-0998, DOI: 10.1097/MIB.0000000000000366 Retrieved from the Internet: URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4450894/pdf/ibd-21-1329.pdf>

ANGELA SCHOCH ET AL: "Charge-mediated influence of the antibody variable domain on FcRn-dependent pharmacokinetics", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 112, no. 19, 27 April 2015 (2015-04-27), pages 5997-6002, XP055417991, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1408766112

Ochsenkühn T ET AL: "P759 Ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or -intolerant ulcerative colitis; evidence of publication date", Journal of Crohn's and Colitis, 16 January 2018 (2018-01-16), pages S495-S495, XP093029824, DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.886 Retrieved from the Internet: URL:https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/12/supplement_1/S495/4808137 [retrieved on 2023-03-08]

Anonymous: "A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UNIFI)", Clinical Trials, 13 August 2018 (2018-08-13), pages 1-12, XP055697696, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC_T02407236 [retrieved on 2019-12-19]

Anonymous: "A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Proof-of-Concept Study of Ustekinumab in Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus- CANTO1275SLE2001; Phase 2a AMENDMENT 3 STELARA® (ustekinumab)", Janssen Research & Development* Clinical Protocol, 18 January 2017 (2017-01-18), pages 1-148, XP055697697, GUDJONSSON, J: "Efficacy and Safety of Ustekinumab, A Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody", The Lancet, vol. 371, no. 2625, 17 May 2008 (2008-05-17), pages 1-3, XP022683389, ADEDOKUN, OJ et al.: "Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships of Ustekinumab in Patients with Crohn's Disease", Gastroenterology, vol. 154, no. 6, 1 February 2018 (2018-02-01), pages 1660-1671, XP085387073, DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.043

OCHSENKUHN T ET AL: "P759 Ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or -intolerant ulcerative colitis", JOURNAL OF CROHN'S AND COLITIS, vol. 12, no. 1, 16 January 2018 (2018-01-16), page s485, XP093029547,

EMA: "Stelara EPAR Report for the ulcerative colitis indication of ustekinumab, 25 July 2019", , 25 July 2019 (2019-07-25), pages 1-161, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara> [retrieved on 2023-05-22]

ALLOCCA MARIANGELA ET AL: "Can IL-23 be a good target for ulcerative colitis?", BAILLIERE'S BEST PRACTICE AND RESEARCH. CLINICAL GASTROENTEROLOGY, vol. 32-33, 1 February 2018 (2018-02-01), pages 95-102, XP055924957, US ISSN: 1521-6918, DOI: 10.1016/j.bpg.2018.05.016

Anonymous: "A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UNIFI)", Clinical Trials, 13 August 2018 (2018-08-13), pages 1-12, XP055697696, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC_T02407236 [retrieved on 2020-05-25]

SANDS BRUCE E. ET AL: "Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 381, no. 13, 26 September 2019 (2019-09-26), pages 1201-1214, XP055825861, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1900750 Retrieved from the Internet:

URL:<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1900750?articleTools=true>

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:

Patentkrav

1. Anti-IL-12/IL-23p40-antistoff for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (UC) i et menneskelig individ som har behov for det,
- 5 hvor antistoffet omfatter en variabel region av tung kjede med aminosyresekvensen i SEQ ID NO:7 og en variabel region av lett kjede med aminosyresekvensen i SEQ ID NO:8,

hvor fremgangsmåten omfatter å:
 - 10 a. intravenøst administrere antistoffet til individet i en første farmasøytisk sammensetning i uke 0 av behandlingen i en dosering på 260 mg for individer med kroppsvekt ≥ 35 kg og ≤ 55 kg, 390 mg for individer med kroppsvekt > 55 kg og ≤ 85 kg, og 520 mg for individer med kroppsvekt > 85 kg, og
 - 15 b. subkutan administrere til individet antistoffet i en andre farmasøytisk sammensetning i en dosering på 90 mg per administrasjon i uke 8 av behandlingen, og i en vedlikeholdsdose hver 8. uke eller hver 12. uke etter behandlingen i uke 8, hvor individet er i kortikosteroidfri klinisk remisjon i det minste 44 uker etter uke 0.
- 20 2. Antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvor antistoffet er et humant IgG-antistoff.
3. Antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvor antistoffet er et fullstendig humant monoklonalt IgG1 κ -antistoff.
4. Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor antistoffet omfatter en tung kjede med aminosyresekvensen i SEQ ID NO: 10
25 og en lett kjede med aminosyresekvensen i SEQ ID NO:11.
5. Antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvor antistoffet er ustekinumab.
6. Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor vedlikeholdsterapien omfatter å subkutan administrere anti-IL-12/IL-23p40-antistoffet til individet i en dosering på 90 mg per administrasjon, én gang hver 8.

uke eller én gang hver 12. uke, og hvor vedlikeholdsterapien tilveiebringes i 44 uker.

7. Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor:

- 5 a. den første farmasøytiske sammensetning ytterligere omfatter en oppløsning omfattende 10 mM L-histidin, 8,5% (vekt/vol) sukrose, 0,04% (vekt/vol) polysorbat 80, 0,4 mg/ml L-metionin og 20 mg/ml EDTA-dinatriumsalt, dehydrat, ved pH 6,0; eller
- 10 b. den andre farmasøytiske sammensetning ytterligere omfatter en oppløsning omfattende 6,7 mM L-histidin, 7,6% (vekt/vol) sukrose, 0,004% (vekt/vol) polysorbat 80, ved pH 6,0.

8. Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor individet er en som reagerer på behandlingen med antistoffet og er:

- a. identifisert som å ha en endoskopisk leging som fortsetter i det minste 44 uker etter uke 0; og/eller
- 15 b. identifisert som å oppnå en klinisk respons basert på Mayo-endoskopidelscore som fortsetter i det minste 44 uker etter uke 0; og/eller
- c. identifisert som å ha en endring fra grunnlinjen i score i «Inflammatory Bowel Disease Questionnaire» (IBDQ) som fortsetter i det minste 44 uker etter uke 0; og/eller
- 20 d. identifisert som å ha en slimhinnehelbredelse som fortsetter i det minste 44 uker etter uke 0; og/eller
- e. identifisert som å ha en reduksjon fra grunnlinjen i Mayo-score som fortsetter i det minste 44 uker etter uke 0; og/eller
- f. identifisert som å ha en normalisering av én eller flere biomarkører valgt fra gruppen bestående av C-reaktivt protein, fekalt laktoferrin og fekalt kalprotektin som fortsetter i det minste 44 uker etter uke 0; og/eller
- 25 g. i klinisk respons bestemt ifølge en reduksjon fra grunnlinjen i Mayo-score på $\geq 30\%$ og ≥ 3 poeng og en reduksjon fra grunnlinjen i rektal blødningsdelscore ≥ 1 poeng eller en rektal blødningsdelscore på 0 eller
- 30 1 som fortsetter i det minste 44 uker etter uke 0.

9. Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor individet er en som reagerer på behandlingen med antistoffet og er identifisert som å ha en klinisk remisjon basert på i det minste én av den globale definisjon og

US-definisjonen innen uke 16, fortrinnsvis innen uke 8, mer foretrukket innen uke 2, av behandlingen og den kliniske remisjon fortsetter i det minste i 44 uker etter uke 0.

10. Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav,
 5 hvor individet er en som reagerer på behandlingen med antistoffet og er identifisert som å ha en statistisk signifikant forbedring i sykdomsaktivitet bestemt ifølge en «Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity» (UCEIS)-score på ≤ 4 innen uke 8 av behandlingen med antistoffet.

11. Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav,
 10 hvor individet hadde tidligere mislykket terapi eller var intolerant mot i det minste én terapi valgt fra gruppen bestående av: et anti-TNF, vedolizumab, kortikosteroider, azatioprin (AZA) og 6 merkaptopurin (6 MP), eller individet hadde demonstrert kortikosteroidavhengighet.

12. Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav,
 15 hvor individet er:

- a. identifisert som å ha en klinisk remisjon basert på i det minste én av:
 - i. den globale definisjon, hvor den globale definisjon er den globale definisjon av klinisk remisjon med Mayo-score ≤ 2 poeng med ingen enkelt-delscore > 1 ; og
 - 20 ii. US-definisjonen, hvor US-definisjonen er US-definisjonen av klinisk remisjon med absolutt avføringsnummer ≤ 3 , rektal blødnings-delscore 0 og Mayo-endoskopi-delscore 0 eller 1; og/eller
- b. identifisert som å ha en endoskopisk leging, valgfritt hvor individet er identifisert som å ha en endoskopisk leging med Mayo-endoskopi-delscore 0
 25 eller 1; og/eller
- c. identifisert som å oppnå en klinisk respons basert på Mayo-endoskopi-delscore; og/eller
- d. identifisert som å ha en endring fra grunnlinjen i «Inflammatory Bowel Disease Questionnaire» (IBDQ)-score; og/eller
- 30 e. identifisert som å ha en slimhinnehelbredelse; og/eller
- f. identifisert som å ha en reduksjon fra grunnlinjen i Mayo-score; og/eller
- g. identifisert som å ha en normalisering av én eller flere biomarkører valgt fra gruppen bestående av C-reaktivt protein, fekalt laktoferrin og fekalt kalprotektin; og/eller

- h. i klinisk respons bestemt ifølge en reduksjon fra grunnlinjen i Mayo-score med $\geq 30\%$ og ≥ 3 poeng og en reduksjon fra grunnlinjen i rektal blødning-delscore ≥ 1 poeng eller rektal blødning-delscore 0 eller 1;

5 valgfritt innen uke 16, fortrinnsvis innen uke 8, mer foretrukket innen uke 2, av behandlingen.

13. Antistoff for anvendelse ifølge krav 11 eller krav 12, hvor individet ikke er en som reagerer på behandlingen med antistoffet innen uke 8 og er en som reagerer på behandlingen innen uke 16 av behandlingen.