



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3923943 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/4995 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61K 31/7042 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.10.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.07.31
(86)	European Application Nr.	20755296.9
(86)	European Filing Date	2020.02.12
(87)	The European Application's Publication Date	2021.12.22
(30)	Priority	2019.02.12, US, 201962804523 P 2019.06.20, US, 201962863904 P 2019.09.30, US, 201962908431 P 2019.11.07, US, 201962932015 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	Mirum Pharmaceuticals, Inc., 989 E Hillsdale Blvd., Suite 300, Foster City, CA 94404, USA
(72)	Inventor	JAECKLIN, Thomas, 1, rue du Jura, 2800 Delemont, Sveits DORENBAUM, Alejandro, 120 Stanford Avenue, Mill Valley, CA 94941, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	GENOTYPE AND DOSE-DEPENDENT RESPONSE TO AN ASBTI IN PATIENTS WITH BILE SALT EXPORT PUMP DEFICIENCY
(56)	References Cited:	WO-A1-2017/167935, WO-A1-2018/002827, US-A1- 2014 243 281, US-B2- 9 040 518, CLINICAL TRIALS.GOV: "Study Record Versions History of Changes for Study: NCT03659916 Long Term Safety & Efficacy Study Evaluating The Effect of A4250 in Children With PFIC Types 1 & 2", CLINICAL TRIALS.GOV, 11 February 2019 (2019-02-11), pages 1 - 11, XP055975930, Retrieved from the Internet <URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03659916?V_5=View#StudyPageTop> [retrieved on 20221028] MELISSA PALMER ET AL: "A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study of the safety, tolerability and pharmacodynamics of volixibat in overweight and obese but otherwise healthy adults: implications for treatment of non-alcoholic steatohepatitis", BMC PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 19, no. 1, 16 March 2018 (2018-03-16), pages 1 - 13, XP021254505, DOI: 10.1186/S40360-018-0200-Y DATABASE EMBASE [online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1 May 2019 (2019-05-01), BAUMANN U: "Effects of the ileal bile acid transport inhibitor A4250 on pruritus and serum bile acids in patients with biliary atresia: phase 2 study results", XP002807947, Database accession no. EMB-628093576

CLINICAL TRIALS.GOV: "Study Record Versions History of Changes for Study: NCT02057718 Open Label Study to Evaluate Efficacy and Long Term Safety of LUM001 in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (INDIGO)", 5 September 2017 (2017-09-05), pages 1 - 13, XP055975938, Retrieved from the Internet <URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02057718?V_16=View#StudyPageTop> [retrieved on 20221028]

ANNE DAVIT-SPRAUL, MONIQUE FABRE, SOPHIE BRANCHEREAU, CHRISTIANE BAUSSAN, EMMANUEL GONZALES, BRUNO STIEGER, OLIVIER BERNARD, EMMAN: "ATP8B1 and ABCB11 Analysis in 62 Children with Normal Gamma- Glutamyl Transferase Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC): Phenotypic Differences Between PFIC1 and PFIC2 and Natural History", HEPATOLOGY, vol. 51, no. 5, 2010, pages 1645 - 1655, XP055731568, DOI: 10.1002/hep.23539

THOMPSON RICHARD: "Oral Abstracts (Abstracts 1-263)", HEPATOLOGY, vol. 66, no. S1, 1 October 2017 (2017-10-01), US, pages 1 - 148, XP093090080, ISSN: 0270-9139, Retrieved from the Internet

<URL:<https://api.wiley.com/onlinelibrary/tdm/v1/articles/10.1002%2Fhep.29500>> DOI: 10.1002/hep.29500

BAUMANN U: "Effects of the ileal bile acid transport inhibitor A4250 on pruritus and serum bile acids in patients with biliary atresia: phase 2 study results", JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION 20190501 LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS NLD, vol. 68, no. Supplement 1, 1 May 2019 (2019-05-01), pages 767 20190605 to 20190608 Glasgow - 768 CONF, ISSN: 1536-4801

HEGADE VINOD S ET AL: "Effect of ileal bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, phase 2a study", THE LANCET, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 389, no. 10074, 8 February 2017 (2017-02-08), pages 1114 - 1123, XP029946669, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30319-7

MALATAK JEFFREY ET AL: "Case RepoRt A Drug Regimen for Progressive Familial Cholestasis Type 2", PEDIATRICS, 1 January 2018 (2018-01-01), pages 1 - 5, XP055975631, Retrieved from the Internet

<URL:<https://publications.aap.org/pediatrics/article/141/1/e20163877/37702/A-Drug-Regimen-for-Progressive-Familial>> [retrieved on 20221027], DOI: 10.1542/peds.2016-3877

CLINICAL TRIALS.GOV: "Study Record Versions Contacts/Locations and Study Status History of Changes for Study: NCT03566238 This Study Will Investigate the Efficacy and Safety of A4250 in Children With PFIC 1 or 2 (PEDFIC 1)", CLINICAL TRIALS .GOV, 8 February 2019 (2019-02-08), pages 1 - 16, XP055975866, Retrieved from the Internet

<URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03566238?V_18=View#StudyPageTop> [retrieved on 20221028]

STRAUTNIEKS S S ET AL: "Severe Bile Salt Export Pump Deficiency: 82 Different ABCB11 Mutations in 109 Families", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER INC, US, vol. 134, no. 4, 1 April 2008 (2008-04-01), pages 1203 - 1214.e8, XP022584853, ISSN: 0016-5085, [retrieved on 20080118], DOI: 10.1053/J.GASTRO.2008.01.038

DATABASE PubChem COMPOUND 25 October 2006 (2006-10-25), "PubChem COMPOUND SUMMARY CID9939892 | C36H45N3O7S2", XP055731571, retrieved from NCBI Database accession no. CID9939892

THOMPSON RICHARD: "Oral Abstracts (Abstracts 1-288)", HEPATOLOGY, vol. 70, no. S1, 1 October 2019 (2019-10-01), US, pages 1 - 1, XP055977389, ISSN: 0270-9139, Retrieved from the Internet <URL:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1002/hep.30940>> [retrieved on 20221031], DOI: 10.1002/hep.30940

CHEN HUEY-LING ET AL: "Expression of Hepatocyte Transporters and Nuclear Receptors in Children With Early and Late-Stage Biliary Atresia", PEDIATRIC RESEARCH, vol. 63, no. 6, 1 June 2008 (2008-06-01), US, pages 667 - 673, XP055978248, ISSN: 0031-3998, DOI: 10.1203/PDR.0b013e318170a6b5

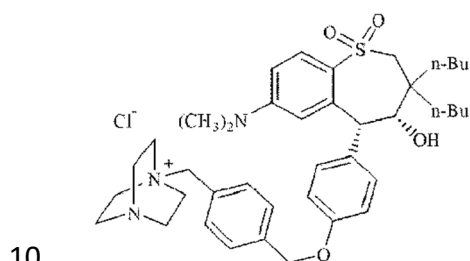
EUDRACT 2015-001157-32: "Clinical Trial Results: An exploratory Phase II Study to demonstrate the Safety and Efficacy of A4250 in Children with Cholestatic Pruritus Summary", EU CLINICAL TRIALS REGISTER, 14 October 2017 (2017-10-14), EU Clinical Trials Register, pages 1 - 19, XP055975770, Retrieved from the Internet

<URL:<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001157-32/results>> [retrieved on 20221028]

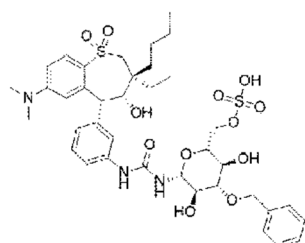
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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.** En apikal natriumavhengig gallesyretransportinhibitor (ASBTI) for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle eller lindre kolestatisk leversykdom i et individ med behov for den, hvor individet har en gallesalteksportpumpe (BSEP)-mangel, men som ikke viser et totalt tap av BSEP-aktivitet, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til individet ASBTI-en, hvor ASBTI-en er

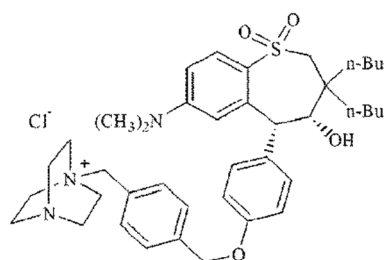


(maralixibat) eller et farmasøytisk akseptabelt alternativt salt derav, eller hvor ASBTI-en er



- 15 (volixibat), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 2.** ASBTI-en for anvendelse som angitt i krav 1, hvor ASBTI-en er



- 20 (maralixibat) eller et farmasøytisk akseptabelt alternativt salt derav.

- 3.** ASBTI-en for anvendelse som angitt i krav 1 eller 2, hvor ASBTI-en er maralixibatklorid.
- 5 **4.** ASBTI-en for anvendelse som angitt i krav 1, hvor ASBTI-en er volixibat, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 5.** ASBTI-en for anvendelse som angitt i et hvilket som helst av krav 1-4, hvor den kolestatiske leversykdommen er progressiv familiær intrahepatisk kolestase
10 type 2 (PFIC 2), benign tilbakevendende intrahepatisk kolestase (BRIC) eller intrahepatisk kolestase fra graviditet (ICP), eller biliær atresi.
- 6.** ASBTI-en for anvendelse som angitt i et hvilket som helst av krav 1-5, hvor BSEP-mangelen resulterer i svekket eller redusert gallestrøm eller kolestase.
15
- 7.** ASBTI-en for anvendelse som angitt i et hvilket som helst av krav 1-6, hvor den kolestatiske leversykdommen er PFIC 2.
- 8.** ASBTI-en for anvendelse som angitt i et hvilket som helst av krav 1-7, hvor
20 et *ABCB11*-gen hos individet omfatter en ikke-trunkerende mutasjon, fortrinnsvis hvor *ABCB11*-genet omfatter én eller flere av E297G, D482G, en alternativ missense-mutasjon, eller en kombinasjon derav.
- 9.** ASBTI-en for anvendelse som angitt i krav 8, hvor *ABCB11*-genet omfatter
25 a missense-mutasjon og ikke en E297G- eller D482G-mutasjon.
- 10.** ASBTI-en for anvendelse som angitt i hvilket som helst av krav 1-8, som videre omfatter å bestemme en genotype av individet, fortrinnsvis hvor å bestemme genotypen omfatter å identifisere og karakterisere en mutasjon i
30 *ABCB11*-genet.
- 11.** ASBTI-en for anvendelse som angitt i krav 1 som omfatter å bestemme et forhold av serum 7 α -hydroksy-4-kolesten-2-on (7 α C4)-konsentrasjon til serum

gallesyre-(sBA)-konsentrasjon (7aC4:sBA) før administrering av ASBTI-en ved et første dosenivå (grunnlinjeforhold), og videre å bestemme 7aC4:sBA etter ASBTI-administreringen, hvor ASBTI-administreringen resulterer i et 7aC4:sBEt forhold rundt 2-ganger eller mer høyere enn grunnlinje-7aC4:sBA-forholdet.

5

12. ASBTI-en for anvendelse som angitt i hvilket som helst av krav 1-11, hvor individet er et pediatrisk individ under 18 år gammel.

10 **13.** ASBTI-en for anvendelse som angitt i hvilket som helst av krav 1-12, hvor ASBTI-en blir administrert med en daglig dose på fra rundt 140 µg/kg til rundt 1400 µg/kg.

15 **14.** ASBTI-en for anvendelse som angitt i hvilket som helst av krav 1-13, hvor den kolestatiske leversykdommen er PFIC 2, ASBTI-en er maralixibat, et *ABCB11*-gen fra individet omfatter en ikke-trunkerende mutasjon og maralixibat blir administrert med en daglig dose på fra rundt 140 µg/kg til rundt 1400 µg/kg.

20 **15.** ASBTI-en for anvendelse som angitt i krav 13 eller 14, hvor ASBTI-en blir administrert én gang daglig, fortrinnsvis med en daglig dose på fra rundt 5 mg/dag til rundt 100 mg/dag.

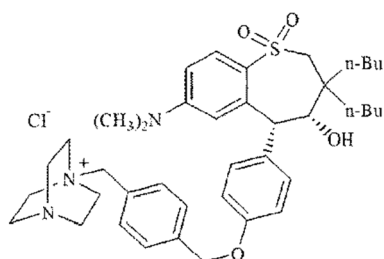
16. ASBTI-en for anvendelse som angitt i hvilket som helst av krav 1-15, hvor ASBTI-en blir administrert regelmessig i en periode på minst ett år.

25 **17.** ASBTI-en for anvendelse som angitt i hvilket som helst av krav 1-16, hvor administreringen av ASBTI-en resulterer i en reduksjon i et symptom eller en endring i et sykdomsrelatert laboratoriemål for den kolestatiske leversykdommen som er opprettholdt i minst ett år, fortrinnsvis hvor reduksjonen i et symptom eller en endring i et sykdomsrelatert laboratoriemål omfatter en reduksjon i sBA-konsentrasjon, en økning i serum 7aC4-konsentrasjon, en økning i et forhold av
30 serum 7aC4-konsentrasjon til sBA-konsentrasjon (7aC4:sBA), en reduksjon i kløe, en økning i en livskvalitetsbeholdningsscore, en økning i en livskvalitetsbeholdningsscore relatert til tretthet, eller en kombinasjon derav, mer foretrukket

hvor administreringen av ASBTI-en resulterer i en økning i serum 7αC4-konsentrasjon.

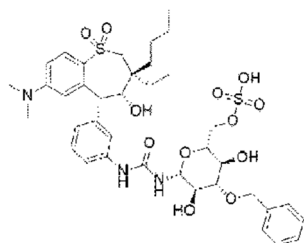
18. ASBTI-en for anvendelse som angitt i hvilket som helst av krav 1-17, hvor administreringen av ASBTI-en resulterer i en reduksjon i alvorlighetsgrad av kløe, fortrinnsvis hvor reduksjonen i alvorlighetsgrad av kløe blir målt som en reduksjon på minst 1,0 i en observatørrapportert kløerapportert resultat (ITCHRO(OBS))-score.

19. En apikal natriumavhengig gallesyretransportinhibitor (ASBTI) for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kløe hos et individ som har en kolestatisk leversykdom med behov for den, hvor individet har en gallesalteksportpumpe (BSEP) mangel, men som ikke viser et totalt tap av BSEP-aktivitet, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til individet ASBTI-en, hvor ASBTI-en er



(maralixibat) eller et farmasøytisk akseptabelt alternativt salt derav, eller hvor ASBTI-en er

20



(volixibat), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.