



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3923970 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	2024.08.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.05.15
(86)	European Application Nr.	20756251.3
(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 Defemont, 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	METHODS FOR INCREASING GROWTH IN PEDIATRIC SUBJECTS HAVING CHOLESTATIC LIVER DISEASE
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/137135 US-A1- 2017 368 085 US-A1- 2017 210 717 US-A1- 2016 193 277 US-A1- 2013 108 573 ANONYMOUS: "Study Record Versions History of Changes for Study: NCT04168385 MRX-800: A Long-Term Safety Study of Maralixibat in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Subjects Who Previously Participated in a Maralixibat Study (MERGE)", CLINICALTRIALS.GOV, 22 January 2020 (2020-01-22), pages 1 - 9, XP055977617, Retrieved from the Internet <URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04168385?V_2=View#StudyPageTop> [retrieved on 20221103]

ANONYMOUS: "Study Record Versions History of Changes for Study: NCT04185363 An Extension Study of Maralixibat in Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC)", CLINICAL TRIALS.GOV, 6 December 2019 (2019-12-06), clinical trials, pages 1 - 9, XP055977607, Retrieved from the Internet

<URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04185363?V_2=View#StudyPageTop> [retrieved on 20221103]

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]

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]

MIRUM PHARMACEUTICALS: "Mirum Pharmaceuticals Presents New Data Demonstrating Durable Improvements in Clinical Outcome Measures in Patients with PFIC2 and Alagille Syndrome Treated with Maralixibat", 15 April 2019 (2019-04-15), XP055892012, Retrieved from the Internet <URL:https://www.prnewswire.com/news-releases/mirum-pharmaceuticals-presents-new-data-demonstrating-durable-improvements-in-clinical-outcome-measures-in-patients-with-pfic2-and-alagille-syndrome-treated-with-maralixibat-300831721.html> [retrieved on 20220215]

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

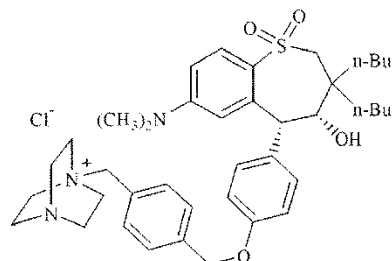
MALATAK JEFFREY ET AL: "Case RepoRt A Drug Regimen for Progressive Familial Cholestasis Type 2", PEDIATRICS, 1 January 2018 (2018-01-01), pages 1 - 5, XP055975631, Retrieved from the Internet

<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

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. Apikal natriumavhengig gallesyretransportinhibitor (ASBTI) for anvendelse i en fremgangsmåte for økning av vekst hos et pediatrisk individ med en kolestatisk leversykdom, der fremgangsmåten omfatter administrering av en effektiv mengde av ASBTI-en til individet, hvori ASBTI-en er



(maralixibat) eller et farmasøytisk akseptabelt alternativt salt derav; og hvori ASBTI-en administreres i en mengde på ca. 140 µg/kg/dag til ca. 2000 µg/kg/dag.

2. ASBTI-en for anvendelse ifølge krav 1, hvori ASBTI-en er maralixibatklorid.

3. ASBTI-en for anvendelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvori den kolestatiske leversykdommen er progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC), gallegangsatresi, Alagilles syndrom (ALGS) eller en hvilken som helst pediatrisk kolestatisk tilstand som resulterer i lavere enn normal vekst, høyde eller vekt.

4. ASBTI-en for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori den kolestatiske leversykdommen er gallegangsatresi.

5. ASBTI-en for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori den kolestatiske leversykdommen er PFIC, foretrukket hvori PFIC-en er valgt fra PFIC-type 1, PFIC-type 2 og PFIC-type 3.

6. ASBTI-en for anvendelse ifølge krav 5, hvori PFIC-en er PFIC-type 2, foretrukket hvori individet har et *ABCB11*-gen med en missense-mutasjon og ingen trunkerende mutasjon.

7. ASBTI-en for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori den kolestatiske leversykdommen er ALGS.

8. ASBTI-en for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori ASBTI-en administreres i en mengde på ca. 140 µg/kg/dag til ca. 1400 µg/kg/dag.

9. ASBTI-en for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori ASBTI-en administreres i en mengde på ca. 280 µg/kg/dag til ca. 1400 µg/kg/dag.

10. ASBTI-en for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori ASBTI-en administreres i en mengde på ca. 400 µg/kg/dag til ca. 1200 µg/kg/dag.

11. ASBTI-en for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori ASBTI-en administreres i en mengde på ca. 400 µg/kg/dag til ca. 800 µg/kg/dag.

12. ASBTI-en for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori ASBTI-en administreres i en mengde på ca. 400 µg/kg/dag til ca. 2000 µg/kg/dag.

13. ASBTI-en for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori ASBTI-en administreres én gang daglig (QD), foretrukket hvori ASBTI-en administreres i en mengde på ca. 140 µg/kg/dag til ca. 1400 µg/kg/dag.

14. ASBTI-en for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori ASBTI-en administreres to ganger daglig (BID), foretrukket hvori ASBTI-en administreres i en mengde på ca. 70 µg/kg til ca. 700 µg/kg per dose.

15. ASBTI-en for anvendelse ifølge krav 1, hvori en økning i vekst måles som en økning i høyde- eller vekt-Z-skår, foretrukket hvori administreringen resulterer i en økning i høyde- eller vekt-Z-skår på minst 0,1 i forhold til baseline, mer foretrukket hvori administreringen resulterer i en økning i høyde- eller vekt Z-skår på minst 0,25 i forhold til baseline.

16. ASBTI-en for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–15, hvori administreringen resulterer i en økning i vekst innen 1 år etter første administrering av ASBTI-en.

- 5 **17.** ASBTI-en for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–16, hvori en økning i høyde- eller vekt-Z-skår opprettholdes over en periode på opptil 20 uker, foretrukket hvori økningen i høyde- eller vekt-Z-skår opprettholdes over en periode på opptil 2 år.