



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2164514 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/24 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.03.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.12.14
(86)	European Application Nr.	08756095.9
(86)	European Filing Date	2008.05.21
(87)	The European Application's Publication Date	2010.03.24
(30)	Priority	2007.05.21, US, 924550 P
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Proprietor	AlderBio Holdings LLC, 101 Convention Center Drive, Suite 850, Las Vegas, NV 89109, US-USA
(72)	Inventor	GARCIA-MARTINEZ, Leon, 4926 214th Street S.E., Woodinville, WA 98072, US- USA JENSEN, Anne, Elisabeth Carvalho, 12401 Marine View Drive, Edmonds, WA 98026, US-USA OLSON, Katie, 6700 NE 182nd Street, D207, Kenmore, WA 98028, US-USA DUTZAR, Ben, 2422 Dexter Avenue, N., 103, Seattle, WA 98109, US-USA OJALA, Ethan, 520 Avenue C, Snohomish, WA 98290, US-USA LATHAM, John, 2409 10th Avenue, N.W., Seattle, WA 98119, US-USA KOVACEVICH, Brian, 13916 233rd Street, SE, Snohomish, WA 98296, US-USA SMITH, Jeffrey, T.I., 9907 156th Place, NE, Redmond, WA 98052, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTIBODIES TO IL-6 AND USE THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2004/039826 WO-A2-03/045318 WO-A2-2004/048552 WO-A2-2006/020266 WO-A2-2006/119115 WO-A2-2007/104529 US-A1- 2006 188 502 US-A1- 2006 257 407 US-A1- 2007 048 300 US-A1- 2009 291 077 POPKOV M ET AL: "Rabbit Immune Repertoires as Sources for Therapeutic Monoclonal Antibodies: The Impact of Kappa Allotype-correlated Variation in Cysteine Content on Antibody Libraries Selected by Phage Display", JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, ACADEMIC PRESS, UNITED KINGDOM, vol. 325, no. 2, 10 January 2003 (2003-01-10), pages 325-335, XP004457536, ISSN: 0022-2836, DOI: 10.1016/S0022-2836(02)01232-9 SALGADO ROBERTO ET AL: "Circulating interleukin-6 predicts survival in patients with metastatic breast cancer.", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER. JOURNAL

INTERNATIONAL DU CANCER 20 FEB 2003 LNKD- PUBMED:12494472, vol. 103, no. 5, 20 February 2003 (2003-02-20), pages 642-646, XP002680009, ISSN: 0020-7136

HAMZAOUI K ET AL: "Interleukin-6 in peripheral blood and inflammatory sites in Behçet's disease.", MEDIATORS OF INFLAMMATION 1992 LNKD- PUBMED:18475474, vol. 1, no. 4, 1992, pages 281-285, XP002680010, ISSN: 0962-9351

"Competitive inhibition", INTERNET CITATION, 13 September 2011 (2011-09-13), pages 1-5, XP002660444, Retrieved from the Internet: URL:http://en.wikipedia.org/wiki/Competitive_inhibition [retrieved on 2011-10-03]

DATABASE 'Phase 2a study of ALD518 for treatment of non small cell lung cancer (NSCLC) symptoms'

DATABASE 06 November 2010 MEASE ET AL: 'ALD518 (BMS945429), A High Affinity Monoclonal Antibody Directed Against Interleukin-6, Reduces Disease Activity And Achieves Remission In Patients With Rheumatoid Arthritis And Inadequate Response To Methotrexate'

DATABASE BRISTOL-MYERS SQUIBB: 'Bristol-Myers Squibb and Alder Biopharmaceuticals Enter Global Agreement on Rheumatoid Arthritis Biologic'

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. Anti-IL6-antistoff eller antistoff-fragment derav som omfatter (i) en variabel lett (V_L) kjede omfattende et CDR1 polypeptid som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 4, et CDR2 polypeptid som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 5 og et CDR3 polypeptid som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 6, og (ii) en variabel tung (V_H) kjede omfattende et CDR1 polypeptid som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 7, et CDR2 polypeptid som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 8 eller SEKV ID NR: 120 og et CDR3 polypeptid som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 9, hvori antistoffet eller fragmentet derav har en dissosiasjons-konstant (KD) på mindre enn 50 pikomolar som vurdert ved Biacore.
2. Antistoffet eller antistoff-fragment ifølge krav 1,
 - a) som er aglykosylert,
 - b) som inneholder en Fc-region som er blitt endret for å endre effektorfunksjon, halveringstid, proteolyse, og/eller glykosylering,
 - c) som er et humanisert antistoff, et enkeltkjedet antistoff eller et kimærisk antistoff,
 - d) som er et humanisert antistoff avledet fra et kanin antihumant IL-6 antistoff,
 - e) som spesifikt binder til IL-6 uttrykt på humane celler og/eller til sirkulerende oppløselige IL-6-molekyler *in vivo*,
 - f) som spesifikt binder til IL-6 som uttrykt på eller av humane celler i en pasient med en sykdom, hvori IL-6-nivåer er forhøyet,
 hvori sykdommen er valgt fra generell tretthet, bevegelsesindusert tretthet, kreft-relatert tretthet, inflammatorisk sykdomsrelatert tretthet, kronisk tretthetssyndrom, kreftrelatert kakeksi, hjerterelatert kakeksi, respiratorisk relatert kakeksi, renal-relatert kakeksi, aldersrelatert kakeksi, reumatoid artritt, systemisk lupus erythematosus (SLE), systemisk juvenil idiopatisk artritt, psoriasis, psoriatisk artropati, ankyloserende spondylitt, inflammatorisk tarmsykdom (IBD), polymyalgia rheumatica, kjempecellearteritt, autoimmun vaskulitt, transplantat-mot-vert sykdom (GVHD), Sjögrens syndrom, voksen form av Stills sykdom, osteoartritt, osteoporose, Pagets beinsykdom, multippelt myelom, Hodgkins lymfom, ikke-Hodgkins lymfom, prostatakreft, leukemi, nyrecellekreft, multisentrisk Castlemans sykdom, eggstokk-

- kreft, legemiddelresistens innen kreft-kjemoterapi , kreft-kjemoterapi toksisitet, iskemisk hjertesykdom, aterosklerose, fedme, diabetes, astma, multippel sklerose, Alzheimers sykdom, cerebrovaskulær sykdom, feber, akutt-fase reaksjon, allergier, anemi, inflammasjonsanemi (anemi ved kronisk sykdom), hypertensjon, depresjon, 5 depresjon assosiert med en kronisk sykdom, blodpropp, trombocytose, akutt hjertesvikt, metabolsk syndrom, abort, kronisk prostatitt, glomerulonefritt, bekkeninfeksjon, reperfusjonsskade, transplantat- avvisning, aviær influensa, kopper, pandemisk influensa, åndenødssyndrom (ARDS) , alvorlig, akutt luftveissyndrom (SARS), sepsis, systemisk inflammatorisk respons syndrom (SIRS), en cancer, en 10 inflammatorisk lidelse, en viral lidelse, en autoimmun lidelse, leddgikt, kakeksi og «wasting» syndrom,
- g) som er direkte eller indirekte festet til en påvisbar markør eller et terapeutisk middel,
- h) hvori nevnte kimæriske antistoff ifølge krav 2(c) omfatter en human Fc valgt fra 15 IgG1, IgG2, IgG3 IgG4, IgG5, IgG6, IgG7, IgG8, IgG9, IgG10, IgG11, IgG12, IgG13, IgG14, IgG15, IgG16, IgG17, IgG18, IgG19.
- i) hvori nevnte antistoff binder minst én av oppløselig IL-6, celleoverflate-uttrykt IL-6, IL-6/IL-6R, IL-6/IL-6R/gp130-komplekser og/eller multimerer derav,
- j) hvori V_H eller V_L kjedene inneholdt i nevnte antistoff stammer fra en eller flere av 20 kanin B-celle populasjoner,
- k) hvori nevnte antistoff ikke har bindingsspesifisitet for oppløselig IL-6R (sIL-6R) eller gp130,
- l) hvori nevnte antistoff hemmer assosiering av IL-6 med IL-6R og/eller produksjonen av IL-6/IL-6R/gp130 komplekser og/eller produksjonen av IL-6/IL-6R/gp130 25 multimerer,
- m) hvori nevnte fragment er valgt fra et Fab-fragment, et Fab'-fragment eller et F(ab')₂-fragment,
- n) hvori antistoffet videre omfatter en effektordel valgt fra
- (i) en detekterbar gruppe valgt fra et fluorescerende fargestoff, et enzym, et substrat, 30 en selvlysende materiale, et radioaktivt materiale eller et kjemiluminescerende materiale, eller

(ii) en funksjonell gruppe valgt fra streptavidin, avidin, biotin, et cytotoxin, et cytotoxisk middel eller et radioaktivt materiale,

o) hvori antistoffet antagoniserer de biologiske effektene av ett eller flere av oppløselig IL-6, celleoverflate-uttrykte IL-6, IL-6/IL-6R, IL-6/IL-6R/gp130-komplekser og/eller IL-6/IL-6R/gp130 kompleks multimerer,

p) hvori nevnte antistoff binder til en rettkjedet eller konformasjonell IL-6-epitop,

q) som er et enkeltkjedeantistoff valgt fra scFv, «camelbody», «nanobody», IgNAR, SMIP og kombinasjoner derav.

3. Anti-IL6-antistoff eller antistoff-fragment derav ifølge krav 1, som henholdsvis omfatter en V_L kjede og en V_H kjede, som omfatter aminosyresekvensene ifølge SEKV ID NR: 2 og SEKV ID NR: 3; SEKV ID NR: 2 og SEKV ID NR: 18; SEKV ID NR: 2 og SEKV ID NR: 19; SEKV ID NR: 20 og SEKV ID NR: 3; SEKV ID NR: 20 og SEKV ID NR: 18; eller SEKV ID NR: 20 og SEKV ID NR: 19, eller et antistoff eller antistoff-fragment derav som henholdsvis omfatter en V_L kjede og en V_H kjede som omfatter aminosyresekvenser som har minst 90% eller større homologi dertil.

4. Nukleinsyresekvens som koder for et anti-humant IL-6 antistoff eller antistoff-fragment ifølge hvilket som helst av kravene 1 - 3.

5. Vektor som omfatter en nukleinsyresekvens ifølge krav 4.

6. Rekombinant celle som uttrykker et antistoff eller antistoff-fragment ifølge hvilket som helst av kravene 1 - 3.

7. Farmasøytisk eller diagnostisk preparat inneholdende minst ett IL-6 antistoff eller fragment ifølge hvilket som helst av kravene 1 - 3, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

8. Farmasøytiske eller diagnostiske preparat ifølge krav 7,

a) som videre omfatter minst en stabilisator,

b) som er frysetørket, eller

c) som omfatter ett eller flere anti-IL-6 antistoffer som omfatter (a) en V_H kjede som har aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 3, 18 eller 19; og (b) en V_L kjede som har aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 2 eller 20, eller et kimærisk antistoff, et

humanisert antistoff eller et fragment avledet derfra.

9. Antistoff eller antistoffragment ifølge hvilket som helst av kravene 1 - 3 for anvendelse som et terapeutisk eller diagnostisk middel.

5

10. Anvendelse av et antistoff eller antistoffragment ifølge hvilket som helst av kravene 1 - 3 for fremstilling av et medikament eller for fremstilling av et middel for anvendelse ved en metode for behandling.

10 11. Antistoff eller fragment for anvendelse som et terapeutisk middel ifølge krav 9 eller anvendelse ifølge krav 10:

a) hvori sykdommen eller lidelsen som skal behandles er valgt fra generell tretthet, bevegelsesindusert tretthet, kreft-relatert tretthet, inflammatorisk sykdomsrelatert tretthet, kronisk tretthetssyndrom, kreftrelatert kakeksi, hjerterelatert kakeksi, respiratorisk relatert kakeksi, renal-relatert kakeksi, aldersrelatert kakeksi, reumatoid artritt, systemisk lupus erythematosus (SLE), systemisk juvenil idiopatisk artritt, psoriasis, psoriatisk artropati, ankyloserende spondylitt, inflammatorisk tarmsykdom (IBD), polymyalgia rheumatica, kjempecellearteritt, autoimmun vaskulitt, transplantat-mot-vert sykdom (GVHD), Sjøgrens syndrom, voksen form av Stills sykdom, osteoartritt, osteoporose, Pagets beinsykdom, multippelt myelom, Hodgkins lymfom, ikke-Hodgkins lymfom, prostatakraft, leukemi, nyrecellekreft, multisentrisk Castlemans sykdom, eggstokk-kreft, legemiddelresistens innen kreft-kjemoterapi, kreft-kjemoterapi toksisitet, iskemisk hjertesykdom, aterosklerose, fedme, diabetes, astma, multippel sklerose, Alzheimers sykdom, cerebrovaskulær sykdom, feber, akutt-fase reaksjon, allergier, anemi, inflammasjonsanemi (anemi ved kronisk sykdom), hypertensjon, depresjon, depresjon assosiert med en kronisk sykdom, trombose, trombocytose, akutt hjertesvikt, metabolsk syndrom, abort, kronisk prostatitt, glomerulonefritt, bekkeninfeksjon, reperfusjonsskade, transplantat-avvisning, aviær influensa, kopper, pandemisk influensa, åndenødssyndrom (ARDS), alvorlig, akutt luftveis- syndrom (SARS), sepsis, systemisk inflammatorisk respons syndrom (SIRS), artritt, en cancer, en autoimmun sykdom eller en inflammatorisk lidelse,

15
20
25
30

b) hvori behandlingen videre omfatter administrering av et annet terapeutisk middel eller kur valgt fra kjemoterapi, strålebehandling, cytokinadministrering eller genterapi, eller

35 c) som anvendes for å behandle en bivirkning av cancer eller viral infeksjon.

12. Antistoff eller antistoff-fragment for anvendelse som et diagnostisk middel ifølge krav 9, hvori anvendelsen er for diagnostisk *in vivo* avbildning,

a) hvori nevnte anvendelse detekterer tilstedeværelsen av celler som uttrykker IL-6 som omfatter administrering av en diagnostisk effektiv mengde av minst ett anti-humant IL-6 antistoff som angitt i krav 1,

b) hvori nevnte administrering videre omfatter administrering av et radionuklide eller en fluoroforesom muliggjør påvisning av antistoffet mot IL-6 som uttrykker sykdomssteder,

c) som anvendes for å påvise IL-6-uttrykkende tumorer eller metastaser,

d) som anvendes for å påvise tilstedeværelsen av inflammasjonssteder assosiert med IL-6-uttrykkende celler, eller

e) hvori resultatene anvendes til å forenkle utformingen av en egnet terapeutisk kur.

13. Antistoff eller antistoff-fragment for anvendelse som et diagnostisk middel ifølge krav 9, hvori anvendelsen er for diagnostisk avbildning *in vivo*, hvori anvendelsen

a) er for å detektere eller avbilde IL-6 uttrykkende tumorer eller metastaser, eller

b) er for å oppdage eller avbilde IL-6 uttrykkene inflammatoriske steder.