



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2424895 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.02.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.09.06
(86)	European Application Nr.	10714332.3
(86)	European Filing Date	2010.04.23
(87)	The European Application's Publication Date	2012.03.07
(30)	Priority	2009.04.27, US, 173004 P 2010.02.19, US, 306137 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 ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(73)	Proprietor	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH-Sveits
(72)	Inventor	BERGER, Catrin, Kriegerstr. 72, 82110 Germering, DE-Tyskland HERRMANN, Tanja, Georg-Hager-Str. 4, 81369 München, DE-Tyskland LU, Chris, China Novartis Institutes for BioMedical Research Co. Ltd. No. 8 Building Lane 898 Halei Road Zhangjiang Hi Tech Park, Pudong New Area Shanghai 201203, CN-Kina SHEPPARD, Kelly-Ann, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge Massachusetts 02139, US-USA TRIFILIEFF, Estelle, Novartis Pharma AG Postfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits URLINGER, Stefanie, Asternstrasse 12, 80689 München, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS AND METHODS FOR INCREASING MUSCLE GROWTH
(56)	References Cited:	WO-A2-2007/109668, WO-A2-2008/097541, US-A1- 2005 257 278, US-B1- 6 656 475, LEE SE-JIN ET AL: "Regulation of muscle growth by multiple ligands signaling through activin type II receptors." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 13 DEC 2005 LNKD- PUBMED:16330774, vol. 102, no. 50, 13 December 2005 (2005-12-13), pages 18117-18122, XP002591054 ISSN: 0027-8424, MAYNARD JENNIFER A ET AL: "Protection against anthrax toxin by recombinant antibody

fragments correlates with antigen affinity", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, US, vol. 20, no. 6, 1 June 2002 (2002-06-01), pages 597-601, XP002390004, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT0602-597, FUNABA M ET AL: "IMMUNOLOCALIZATION OF TYPE I OR TYPE II ACTIVIN RECEPTORS IN THE RAT BRAIN", JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY, OXFORD UNIVERSITY PRESS, vol. 9, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 105-111, XP002925255, ISSN: 0953-8194, DOI: 10.1046/J.1365-2826.1997.00558.X, WALSH AND A J CELESTE F S: "Myostatin: a modulator of skeletal muscle stem cells", BIOCHEMICAL SOCIETY TRANSACTIONS, PORTLAND PRESS LTD, GB, vol. 33, no. 6, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 1513-1517, XP008159053, ISSN: 0300-5127, WINKLER K ET AL: "Changing the antigen binding specificity by single point mutations of an anti-p24 (HIV-1) antibody", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 165, no. 8, 15 October 2000 (2000-10-15), pages 4505-4514, XP002579393, ISSN: 0022-1767, BARDERAS RODRIGO ET AL: "Affinity maturation of antibodies assisted by in silico modeling", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 105, no. 26, 1 July 2008 (2008-07-01), pages 9029-9034, XP002592575, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.0801221105 [retrieved on 2008-06-23], MCKAY BROWN ET AL: "Tolerance to single, but not multiple, amino acid replacements in antibody V-H CDR2: A means of minimizing B cell wastage from somatic hypermutation?", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 156, no. 9, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 3285-3291, XP002649029, ISSN: 0022-1767, BRADLEY L ET AL: "Myostatin as a therapeutic target for musculoskeletal disease" CMLS CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES, BIRKHÄUSER-VERLAG, BA, vol. 65, no. 14, 21 April 2008 (2008-04-21), pages 2119-2124, XP019619981 ISSN: 1420-9071

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. Humant monoklonalt terapeutisk anti-ActRIIB-antistoff eller funksjonelt protein som omfatter en antigenbindende del derav, omfattende en VH-polypeptidsekvens som har minst 95 % sekvensidentitet med minst én av SEQ ID NO: 99-112 og en VL-polypeptidsekvens som har minst 95 % sekvensidentitet med minst én av SEQ ID NO: 85-98, hvori antistoffet eller det funksjonelle proteinet som omfatter en antigenbindende del derav, hindrer at myostatin binder til ActRIIB.

2. Antistoffet eller det funksjonelle proteinet som omfatter en antigenbindende del derav ifølge krav 1, hvori antistoffet eller det funksjonelle proteinet som omfatter en antigenbindende del derav, omfatter en CDR1 i tungkjedens variable region omfattende en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 9; en CDR2 i tungkjedens variable region omfattende en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 18-28; en CDR3 i tungkjedens variable region omfattende en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 37, en CDR1 i lettkjedens variable region omfattende en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 51; en CDR2 i lettkjedens variable region omfattende en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 65; og en CDR3 i lettkjedens variable region omfattende en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 71-79.

3. Antistoff eller funksjonelt protein som omfatter en antigenbindende del derav ifølge hvilket som helst av kravene 1-2, omfattende:

(a) en CDR1 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 1; en CDR2 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 15; en CDR3 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 29; en CDR1 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 43; en CDR2 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 57; og en CDR3 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 71,

(b) en CDR1 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 2 en CDR2 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 16; en CDR3 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 30; en CDR1 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 44; en CDR2 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 58; og en CDR3 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 72

(c) en CDR1 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 3; en CDR2 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 17; en CDR3 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 31; en CDR1 i lettkjedens variable region med

SEQ ID NO: 45; en CDR2 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 59; og en CDR3 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 73

5 (d) en CDR1 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 4; en CDR2 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 18; en CDR3 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 32; en CDR1 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 46; en CDR2 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 60; og en CDR3 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 74

10 (e) en CDR1 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 5; en CDR2 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 19; en CDR3 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 33; en CDR1 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 47; en CDR2 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 61; og en CDR3 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 75,

15 (f) en CDR1 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 6; en CDR2 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 20; en CDR3 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 34; en CDR1 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 48; en CDR2 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 62; og en CDR3 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 76,

20 g) en CDR1 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 7; en CDR2 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 21; en CDR3 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 35; en CDR1 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 49; en CDR2 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 63; og en CDR3 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 77,

25 h) en CDR1 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 8; en CDR2 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 22; en CDR3 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 36; en CDR1 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 50; en CDR2 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 64; og en CDR3 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 78,

30 i) en CDR1 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 9; en CDR2 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 23; en CDR3 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 37; en CDR1 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 51; en CDR2 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 65; og en CDR3 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 79,

35 j) en CDR1 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 10; en CDR2 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 24; en CDR3 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 38; en CDR1 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 52; en CDR2 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 66; og en CDR3 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 80,

(k) en CDR1 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 11; en CDR2 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 25; en CDR3 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 39; en CDR1 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 53; en CDR2 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 67; og en CDR3 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 81,

(l) en CDR1 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 12; en CDR2 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 26; en CDR3 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 40; en CDR1 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 54; en CDR2 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 68; og en CDR3 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 82,

(m) en CDR1 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 13; en CDR2 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 27; en CDR3 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 41; en CDR1 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 55; en CDR2 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 69; og en CDR3 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 83, eller

(n) en CDR1 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 14; en CDR2 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 28; en CDR3 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 42; en CDR1 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 56; en CDR2 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 70; og en CDR3 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 84.

4. Antistoff eller funksjonelt protein som omfatter en antigenbindende del derav ifølge krav 3, omfattende en CDR1 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 9; en CDR2 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 23; en CDR3 i tungkjedens variable region med SEQ ID NO: 37; en CDR1 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 51; en CDR2 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 65; og en CDR3 i lettkjedens variable region med SEQ ID NO: 79.

5. Antistoffet eller det funksjonelle proteinet som omfatter en antigenbindende del derav ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, hvori antistoffet omfatter en fullengdes aminosyresekvens i tungkjeden med minst 95 % sekvensidentitet med minst én sekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 146-150 og 156-160, og hvori antistoffet eller det funksjonelle proteinet som omfatter en antigenbindende del derav, omfatter en fullengdes aminosyresekvens i lettkjeden med minst 95 % sekvensidentitet med minst én sekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 141-145 og 151-155.

6. Humant monoklonalt terapeutisk anti-ActRIIB-antistoff som omfatter:

(a) den variable lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 85 og den variable tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 99;

(b) den variable lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 86 og den variable tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 100;

(c) den variable lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 87 og den variable tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 101;

(d) den variable lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 88 og den variable tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 102;

(e) den variable lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 89 og den variable tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 103;

(f) den variable lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 90 og den variable tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 104;

(g) den variable lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 91 og den variable tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 105;

(h) den variable lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 92 og den variable tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 106;

(i) den variable lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 93 og den variable tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 107;

(j) den variable lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 94 og den variable tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 108;

(k) den variable lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 95 og den variable tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 109;

(l) den variable lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 96 og den variable tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 110;

(m) den variable lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 97 og den variable tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 111; eller

(n) den variable lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 98 og den variable tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 112.

7. Humant monoklonalt terapeutisk anti-ActRIIB-antistoff ifølge krav 6, omfattende den variable lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 93 og den variable tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 107.

8. Humant monoklonalt terapeutisk anti-ActRIIB-antistoff som omfatter:

(a) tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 146 og lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 141;

- (b) tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 147 og lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 142;
- (c) tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 148 og lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 143;
- 5 (d) tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 149 og lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 144;
- (e) tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 150 og lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 145;
- 10 (f) tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 156 og lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 151;
- (g) tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 157 og lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 152;
- (h) tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 158 og lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 153;
- 15 (i) tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 159 og lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 154; eller
- (j) tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 160 og lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 155.
- 20 **9.** Humant monoklonalt terapeutisk anti-ActRIIB-antistoff ifølge krav 8, som omfatter tungkjedesequensen med SEQ ID NO: 146 og lettkjedesequensen med SEQ ID NO: 141;
- 25 **10.** Anti-ActRIIB-antistoff ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori antistoffet er av IgG1-isotypen.
- 11.** Anti-ActRIIB-antistoff ifølge hvilket som helst foregående krav, som har endret effektorfunksjon ved mutasjon av Fc-regionen.
- 30 **12.** Isolert polynukleotidsekvens som koder for et antistoff eller et funksjonelt protein som omfatter en antigenbindende del derav ifølge hvilket som helst foregående krav.
- 35 **13.** Isolert polynukleotidsekvens ifølge krav 12, omfattende én eller flere av SEQ ID NO: 113-140 eller 161-180.

14. Klonings- eller ekspresjonsvektor omfattende én eller flere isolerte polynukleotidsekvenser ifølge krav 12 eller krav 13.

5 **15.** Vektor ifølge krav 14, hvori vektoren omfatter én eller flere av SEQ ID NO: 113-140 eller 161-180 eller et fragment derav som koder for minst én CDR-region.

10 **16.** Isolert vertscelle omfattende én eller flere vektorer ifølge krav 14 eller krav 15.

15 **17.** Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff eller et funksjonelt protein omfattende en antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, omfattende dyrking av vertscellen ifølge krav 16 og isolering av antistoffet eller det funksjonelle proteinet omfattende en antigenbindende del derav.

20 **18.** Farmasøytisk sammensetning omfattende et antistoff eller et funksjonelt protein som omfatter en antigenbindende del derav ifølge hvilket som helst av kravene 1-11.

25 **19.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 18, ytterligere omfattende en farmasøytisk akseptabel tynner eller bærer.

30 **20.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 18 eller 19, ytterligere omfattende ett eller flere ytterligere aktive midler.

35 **21.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 20, hvori det ytterligere aktive middelet er valgt fra IGF-1, IGF-2 eller varianter av IGF-1 eller IGF-2, et anti-myostatin-antistoff, et myostatinpropeptid, et myostatin-lokkeprotein som binder ActRIIB, men ikke aktiverer det, en beta-2-agonist, en Ghrelin-agonist, en SARM, GH-agonistser/-mimetika eller follistatin.

40 **22.** Antistoffet eller det funksjonelle proteinet omfattende en antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 18-21 for anvendelse som medikament.

23. Antistoffet eller det funksjonelle proteinet omfattende en antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 18-21 for anvendelse i behandling av en muskel-skjelettsykdom eller -lidelse; akutt og/eller kronisk nyresykdom eller -svikt; leverfibrose eller -cirrhose; kreft slik som brystkreft; Parkinsons sykdom; tilstander assosiert med nervecelledød, slik som ALS, hjerneatrofi, eller demens og anemi; lever-, nyre- og lungefibrose; og kreft eksemplifisert ved, men ikke begrenset til rhabdomyosarkomer, bentap-indusert kreft, hepatocellulære karsinomer, gastrointestinal kreft.

24. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 23, hvori muskel-skjelettsykdommen eller -lidelsen er muskelatrofi, for eksempel forårsaket av en myopati, slik som myotoni, en kongenital myopati, inkludert nemalen myopati, multi/-minicore myopati og myotubulær (centronucleær) myopati, mitokondriemyopati, familiær periodisk paralys, inflammatorisk myopati, metabolsk myopati, slik som forårsaket av en glykogen- eller lipidlagringssykdom, dermatomyositt, polymyositt, inklusjonslegememyositt, myositis ossificans, rhabdomyolyse og myoglobinuri; dystrofi, slik som Duchenne, Becker, myotonisk, fascioscapulohumeral, Emery-Dreifuss, okulofaryngeal, scapulohumeral, limb girdle, Fukuyama, en kongenital muskeldystrofi eller hereditær distal myopati; osteoporose; benfraktur; kortvoksthet; dvergvekst; forlenget sengeleie; frivillig inaktivitet eller ufrivillig inaktivitet.

25. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 24, hvori pasienten som behandles, har vært forhåndsbehandlet med IGF-1, IGF-2 eller varianter av IGF-1 eller IGF-2, et anti-myostatin-antistoff, et myostatinpropeptid, et myostatin-lokkeprotein som binder ActRIIB, men ikke aktiverer det, en beta-2-agonist, en Ghrelin-agonist, en SARM, GH-agonistser/-mimetika eller follistatin.

26. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 24, hvori pasienten som behandles, tidligere har vært refraktær mot behandling med IGF-1, IGF-2 eller varianter av IGF-1 eller IGF-2, et anti-myostatinantistoff, et myostatinpropeptid, et myostatin-lokkeprotein som binder ActRIIB, men ikke aktiverer det, en beta-2-agonist, en Ghrelin-agonist, en SARM, GH-agonistser/-mimetika eller follistatin.

27. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 24, hvori pasienten som behandles, er aldrende, har tilbrakt tid i et gravitasjonsfritt miljø eller har gjennomgått en periode med inaktivitet.

5 **28.** Antistoffet for anvendelse ifølge krav 24, hvori pasienten som behandles, har en fraktur i et lem (dvs. ben eller arm) eller ledd (dvs. kne eller hofte).

29. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 24, hvori pasienten har gjennomgått eller skal gjennomgå hofte- eller kneutskiftingskirurgi.

10

30. Antistoff ifølge krav 1 kodet av pBW522 eller pBW524, deponert henholdsvis under depotnummer DSM22873 og DSM22874.