



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2710039 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/26 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.06.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.09
(86)	European Application Nr.	12789693.4
(86)	European Filing Date	2012.05.21
(87)	The European Application's Publication Date	2014.03.26
(30)	Priority	2011.05.20, US, 201161488660 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	AlderBio Holdings LLC, 101 Convention Center Drive, Suite 850, Las Vegas, NV 89109, USA
(72)	Inventor	KOVACEVICH, Brian Robert, 13916 233rd St. SE, SnohomishWashington 98296, USA GARCIA-MARTINEZ, Leon F., 4926 214th St. SE, WoodinvilleWashington 98072, USA OLSON, Katie, 6700 NE 182nd St. D207, KenmoreWashington 98028, USA DUTZAR, Benjamin H., 3124A Franklin Ave. E, SeattleWashington 98102, USA BILLGREN, Jens J., 7309 Sand Point Way NE B948, SeattleWashington 98115, USA LATHAM, John A., 2409 10th Ave. NW, SeattleWashington 98119, USA MITCHELL, Danielle M., 6522B 24th Ave. NE, SeattleWashington 98115, USA MCNEILL, Patricia Dianne, 1333 South 290th Place, Federal WayWashington 98003, USA JANSON, Nicole M., 1413 N. 47th St., SeattleWashington 98103, USA LOOMIS, Maria-Cristina, 4807 196th St. SE, BothellWashington 98012, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-CGRP COMPOSITIONS AND USE THEREOF**

(56) References
Cited: WO-A1-2005/040395

WO-A1-2007/076336

US-A1- 2009 220 489

WO-A2-2007/054809

WO-A1-2011/156324

WO-A1-2011/024113

WO-A1-2009/109911

WO-A1-2009/109908

RUDIKOFF S ET AL: "Single amino acid substitution altering antigen-binding specificity", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 79, 1 March 1982 (1982-03-01), pages 1979-1983, XP007901436, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.79.6.1979

PANKA D J ET AL: "Defining the structural correlates responsible for loss of arsonate affinity in an Id<CR> antibody isolated from an autoimmune mouse", MOLECULAR IMMUNOLOGY, PERGAMON, GB, vol. 30, no. 11, 1 August 1993 (1993-08-01), pages 1013-1020, XP023969623, ISSN: 0161-5890, DOI: 10.1016/0161-5890(93)90126-V [retrieved on 1993-08-01]

ZELLER, J. ET AL.: 'CGRP function-blocking antibodies inhibit neurogenic vasodilatation without affecting heart rate or arterial blood pressure in the rat' BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY vol. 155, 08 September 2008, pages 1093 - 1103, XP002536469

JUHL ET AL: "Effect of two novel CGRP-binding compounds in a closed cranial window rat model", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 567, no. 1-2, 24 May 2007 (2007-05-24), pages 117-124, XP022095320, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2007.04.004

TAN KEITH K C ET AL: "CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE AS AN ENDOGENOUS VASODILATOR: IMMUNOBLOCKADE STUDIES IN VIVO WITH AN ANTI-CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE MONOCLONAL ANTIBODY AND ITS FAB' FRAGMENT", CLINICAL SCIENCE, BIOCHEMICAL SOCIETY AND THE MEDICAL RESEARCH SOCIETY, LONDON, GB, vol. 89, no. 6, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 565-573, XP009082539, ISSN: 0143-5221

PESKAR B M ET AL: "A monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide abolishes capsaicin-induced gastroprotection", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 250, no. 1, 30 November 1993 (1993-11-30), pages 201-203, XP025569068, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/0014-2999(93)90645-X [retrieved on 1993-11-30]

RAMOS MARTA L ET AL: "AMG 334 CGRP antibody for migraine: time to celebrate?", LANCET NEUROLOGY, vol. 15, no. 4, April 2016 (2016-04), pages 347-349, XP029457445, ISSN: 1474-4422, DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00040-5

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

- 5 **1.** Antihumant CGRP-antistoff omfattende et polypeptid i lettkjede som har aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 52, og et polypeptid i tungkjede som har aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 54.
- 2.** Det antihumane CGRP-antistoffet ifølge krav 1, hvori det antihumane CGRP-antistoffet er fremstilt via ekspresjon i pattedyr- eller gjærceller.
- 10 **3.** Det antihumane CGRP-antistoffet ifølge krav 1 eller krav 2, som:
 (i) er aglykosylert;
 (ii) er glykosylert, men inneholder kun mannoserester; eller
 (iii) ikke er N-glykosylert.
- 15 **4.** Det antihumane CGRP-antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, som:
 (i) er direkte eller indirekte festet til en detekterbar markør eller terapeutisk middel; eller
 (ii) ytterligere omfatter en effektorenhet som er en detekterbar enhet eller en funksjonell enhet, hvori den detekterbare enheten eventuelt er et fluorescerende fargemiddel, et enzym, et substrat, et bioluminescerende materiale, et radioaktivt materiale eller et kjemiluminescerende materiale og den funksjonelle enheten eventuelt er streptavidin, avidin, biotin, et cytotoxin, et cytotoxisk middel eller et radioaktivt materiale.
- 20
- 25 **5.** Det antihumane CGRP-antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, som spesifikt binder til CGRP-uttrykkende humane celler, og/eller binder til sirkulerende løselige CGRP-molekyler in vivo, og/eller spesifikt binder til CGRP uttrykt på eller av humane celler i en pasient med en sykdom assosiert med celler som binder CGRP, hvori sykdommen er valgt fra migrene med aura, migrene uten aura, en tilstand hvori CGRP fremkaller smerte, vekttap, kreft, tumorer, overaktiv blære, urininkontinens, pruritt, psoriasis, sår, kroniske migrener, hyppige episodiske migrener, menstruelle migrener, hemiplegiske migrener, klasehodepiner, migrenøs nevralgi, kroniske hodepiner, spenningshodepiner, generelle hodepiner, hetetokter, kronisk paroksysmal hemikrani, kranieell nevralgi, sinushodepiner, allergi-induserte hodepiner, allergi-induserte migrener, smerte, temporomandibulare kjevelidelser, inflammatorisk smerte, visceral smerte,
- 30
- 35

postoperativ incisjonssmerte, komplekst regionalt smertesyndrom, kreftsmerte, primær benkreftsmerte, metastatisk benkreftsmerte, frakturssmerte, osteoporotisk frakturssmerte, smerte forårsaket av brannså, osteoporose, giktledssmerte, smerte assosiert med sigdcellekrise, smerte assosiert med hepatocellulær karsinom, smerte assosiert med brystkreft, smerte assosiert med leverkirrose, nevrogen smerte, nevropatisk smerte, nociseptiv smerte, trigeminal nevralgi, postherpetisk nevralgi, fantomssmerte, fibromyalgi, menstruell smerte, ovarialgi, reflekssympatisk dystrofi, osteoartrittssmerte, revmatoid artrittssmerte, korsryggssmerte, diabetisk nevropati, isjias, visceral smerte assosiert med gastro-øsofageal refluks, dyspepsi, irritabel tarm-syndrom, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, ileitt, ulcerøs kolitt, nyrekolikk, dysmenoré, cystitt, prostatitt og pankreatitt; foretrukket hvori sykdommen er valgt fra smerte, visceral smerte, temporomandibular joint- (TMJ-) syndrom, temporomandibulære kjevelidelser, hodepine, overaktiv blære, urininkontinens, klasehodepine og migrene; mer foretrukket, hvori sykdommen er valgt fra migrene med aura, migrene uten aura, kronisk migrene, hyppige episodiske migrener eller menstruelle migrener.

6. Nukleinsyresekvens eller nukleinsyresekvenser som koder for det antihumane CGRP-antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori nukleinsyresekvensen eller -sekvensene eventuelt omfatter gjær eller humanforetrukne kodoner.

7. Vektor omfattende nukleinsyresekvensen eller -sekvensene ifølge krav 6, hvori vektoren eventuelt er et plasmid eller en rekombinant viralvektor.

8. Dyrket eller rekombinant celle som uttrykker et antistoff som er kodet for av nukleinsyresekvensen eller sekvensene ifølge krav 6 og/eller vektoren ifølge krav 7, hvori cellen eventuelt er valgt fra en gjær-, pattedyr-, bakteriell, sopp- eller insektcelle, hvori cellen foretrukket er en diploid gjær-celle som en *Pichia*-gjær.

9. Antihumant CGRP-antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, for anvendelse i behandling, forbedring og/eller redusering av symptomer på en sykdom eller tilstand som kan behandles ved administrering av en terapeutisk effektiv mengde av en CGRP-antagonist, hvori sykdommen eller tilstanden er valgt fra migrene med aura, migrene uten aura, en tilstand hvori CGRP fremkaller smerte, overaktiv blære, urininkontinens, kroniske migrener, hyppige episodiske migrener, menstruelle migrener, hemiplegiske migrener, klasehodepiner,

- 5 migrenøs nevralgi, kronisk hodepine, spenningshodepiner, generelle hodepiner, hetetokter, kronisk paroksysmal hemikrani, kraniell nevralgi, sinushodepiner, allergi-induserte hodepiner, allergi-induserte migrener, smerte, temporomandibular joint- (TMJ-) syndrom, temporomandibulare kjevelidelser, inflammatorisk smerte, visceral smerte, postoperativ incisjonssmerte, komplekst
- 10 regionalt smertesyndrom, kreftsmerte, primær benkreftsmerte, metastatisk benkreftsmerte, fraktursmerte, osteoporotisk fraktursmerte, smerte forårsaket av brannsåar, giktledsmerte, smerte assosiert med sigdcellekrise, smerte assosiert med hepatocellulær karsinom, smerte assosiert med brystkreft, smerte assosiert med leverkirrose, nevrogen smerte, nevropatisk smerte, nociseptiv smerte, trigeminal nevralgi, postherpetisk nevralgi, fantomsmerte, fibromyalgi, menstruell smerte, ovarialgi, reflekssympatisk dystrofi, osteoartrittsmerte, revmatoid artrittsmerte, korsryggsmerte, diabetisk nevropati, isjias, visceral smerte assosiert med gastro-øsofageal refluks, hvori sykdommen foretrukket er valgt fra
- 15 overaktiv blære; urininkontinens; smerte; kronisk smerte; nevrogen inflammasjon og inflammatorisk smerte; nevropatisk smerte; øyesmerte; tannsmerte; postkirurgisk smerte, traumerelatert smerte, hvori sykdommen er mer foretrukket valgt fra smerte, overaktiv blære, urininkontinens, hodepine eller migrene.
- 20
- 10.** Antihumant CGRP-antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, for anvendelse i behandling, forbedring og/eller redusering av symptomer på migrene eller hodepine.
- 25
- 11.** Antistoffet for anvendelse ifølge krav 9 eller krav 10, hvori antistoffet administreres med et annet terapeutisk middel.
- 30
- 12.** Antistoffet for anvendelse ifølge krav 11, hvori det andre terapeutiske middelet er valgt fra et analgesikum, et antihistamin, et antiinflammatorisk middel, et antibiotikum, et kjemoterapeutikum, et immunsuppressivum, et cytokin, et antiproliferativt middel, et antiemetikum eller et cytotoxin, hvori analgesikumet eventuelt er et NSAID, et opioid analgesikum eller et antistoff eller antistofffragment, hvori antistoffet eller antistofffragmentet foretrukket er et NGF-antistoff eller -antistofffragment,
- 35 hvori NSAID-et foretrukket er valgt fra en syklooksygenase 1- og/eller syklooksygenase 2-hemmer; propionsyrederivater inkludert ibuprofen, naproksen, naprosyn, diklofenak og ketoprofen; eddiksyrederivater inkludert

tolmetin og sulindak; fenamsyrederivater inkludert mefenamsyre og meklofenamsyre; bifenyلكarboksylysyrederivater inkludert diflunisal og flufenisal; og oksikamer inkludert piroksim, sudoksikam og isoksikam, hvori analgesikumet foretrukket er valgt fra en fenantren-; en fenylheptylamin-; en fenylpiperidin-; en morfinan-; og en benzomorfan-forbindelse, og hvori det opioide analgesikumet foretrukket er valgt fra kodein, dihydrokodein, diacetylmorfin, hydrokodon, hydromorfon, levorfanol, oksymorfon, alfentanil, buprenorfin, butorfanol, fentanyl, sufentanil, meperidin, metadon, nalbufine, propoksyfen, pentazocin eller farmasøytisk akseptable salter derav, og morfin eller et morfinderivat eller farmasøytisk akseptable salter derav.

13. Diagnostisk effektivt mengde av minst ett antihumant CGRP-antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, for anvendelse i en fremgangsmåte for in vivo-avbildning som detekterer tilstedeværelsen av celler som uttrykker CGRP omfattende administrering av det minst ene antihumane CGRP-antistoffet, hvori administreringen eventuelt ytterligere inkluderer administreringen av et radionuklid eller fluorofor som letter deteksjon av antistoffet på CGRP-uttrykkende sykdomssteder, og hvori resultatene eventuelt anvendes for å lette design av et hensiktsmessig terapeutisk regime.

14. Fremgangsmåte for å danne antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, i en polyploid gjærkultur som stabilt uttrykker og sekreterer minst 10–25 mg/liter av antistoffet inn i kulturmediet, omfattende:

(i) å introdusere minst en ekspresjonsvektor inneholdende ett eller flere heterologe polynukleotider som koder for antistoffet som er operativt bundet til en promotor og en signalsekvens, inn i en haploid gjærcelle;

(ii) å fremstille en polyploid gjær fra den haploide gjærcellen ved sammenpassing eller sfæroplastfusjon;

(iii) å velge polyploide gjærceller som stabilt uttrykker antistoffet; og

(iv) å fremstille stabile polyploide gjærkulturer fra de polyploide gjærcellene som stabilt uttrykker antistoffet inn i kulturmediet,

hvor gjæren eventuelt er en type *Pichia* som er valgt fra *Pichia pastoris*, *Pichia methanolica* eller *Hansenula polymorpha* (*Pichia angusta*), hvori typene av *Pichia* foretrukket er *Pichia pastoris*.

15. Farmasøytisk eller diagnostisk sammensetning inneholdende minst ett antihumant CGRP-antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5 og en

farmasøytisk akseptabel bærer, hvori sammensetningen eventuelt ytterligere omfatter minst én stabilisator og eventuelt er lyofilisert.

- 5 **16.** Antihumant CGRP-antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, for anvendelse i behandling, forbedring og/eller redusering av symptomer på en CGRP-assosiert sykdom eller lidelse ved administreringen av en terapeutisk effektiv mengde av en CGRP-antagonist, hvori sykdommen eller lidelsen er én hvori CGRP fremkaller smerte.