



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2721065 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07K 16/22 (2006.01)**  
**A61K 39/395 (2006.01)**  
**A61P 3/06 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(21) Translation Published 2019.01.28

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2018.09.12

(86) European Application Nr. 12727767.1

(86) European Filing Date 2012.06.14

(87) The European Application's Publication Date 2014.04.23

(30) Priority 2011.06.17, US, 201161498518 P  
2011.12.21, US, 201161578309 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

Designated Extension States: BA; ME

(73) Proprietor Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA

(72) Inventor SLEEMAN, Mark, W., 2 Albert Place, Richmond, Victoria 3121, Australia  
GUSAROVA, Viktoria, 131 Sky Top Drive, Pleasantville, NY 10570, USA  
MURPHY, Andrew, J., 10 Newton Court, Croton-on-Hudson, NY 10520, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

---

(54) Title **ANTI-ANGPTL3 ANTIBODIES AND USES THEREOF**

(56) References Cited: WO-A2-2008/073300, ONO MITSURU ET AL: "Protein region important for regulation of lipid metabolism in angiopoietin-like 3 (ANGPTL3). ANGPTL3 is cleaved and activated in vivo", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, THE AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, INC, US, vol. 278, no. 43, 24 October 2003 (2003-10-24), pages 41804-41809, XP002558624, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M302861200 [retrieved on 2003-08-08], E-C. LEE ET AL: "Identification of a New Functional Domain in Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) and Angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) Involved in Binding and Inhibition of Lipoprotein Lipase (LPL)", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 284, no. 20, 15 May 2009 (2009-05-15) , pages 13735-13745, XP55035574, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M807899200

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. Isolert humant antistoff eller antigenbindende fragment derav som spesifikt binder humant angiopoietinlignende protein 3 (hANGPTL3) ifølge SEQ ID NO: 161 og nøytraliserer, reduserer eller forstyrrer minst én aktivitet av hANGPTL3, hvori  
5 antistoffet eller fragmentet:
- (a) omfatter et HCVR- og LCVR-sekvenspar (HCVR/LCVR) ifølge SEQ ID NO: 66/74;
  - (b) omfatter CDR-sekvenser med tung kjedekomplementaritetsbestemmelse, HCDR1, HCDR2 og HCDR3, og CDR-sekvenser med lette kjeder, LCDR1, LCDR2  
10 og LCDR3, inneholdt i et sekvenspar (HCVR/LCVR) med tungkjedevariabel region (HCVR) og lett kjedevariabel region (LCVR) ifølge SEQ ID NO: 66/74, hvori CDR-ene er bestemt av Kabat-definisjonen, Chothia-definisjonen eller AbM-definisjonen; eller
  - (c) omfatter en HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3-  
15 sekvenskombinasjon ifølge SEQ ID NO: 68/70/72/76/78/80.
2. Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet ifølge krav 1, hvori:
- (a) antistoffet eller det antigenbindende fragmentet kryssreagerer med cynomolgusape-ANGPTL3; og/eller
  - (b) antistoffet eller det antigenbindende fragmentet kryssreagerer med mus- eller  
20 rotte-ANGPTL3; og/eller
  - (c) antistoffet eller det antigenbindende fragmentet kryssreagerer med en hvilken som helst cynomolgusape ANGPTL3, mus-ANGPTL3 og rotte-ANGPTL3.
3. Antistoffet eller fragmentet ifølge krav 1 eller 2, hvori:
- (a) antistoffet eller fragmentet er et enkeltkjedeantistoff, et Fab eller et F(ab')<sub>2</sub>;  
25 og/eller
  - (b) antistoffet eller fragmentet er et kimært eller helt humant antistoff eller antistofffragment.
4. Antistoffet ifølge ett av kravene 1-3, som er et IgG1 eller IgG4.
5. Isolert nukleinsyremolekyl som koder for antistoffet eller fragmentet derav ifølge  
30 ett av kravene 1 til 3, eller antistoffet ifølge krav 4.
6. Ekspresjonsvektor som omfatter nukleinsyremolekylet ifølge krav 5.

7. Isolert vertscelle som omfatter ekspresjonsvektoren ifølge krav 6.
8. Fremgangsmåte for fremstilling av et anti-hANGPTL3-antistoff eller antigenbindende fragment derav, som omfatter dyrking av vertscellen ifølge krav 7 under forhold som tillater fremstilling av antistoffet eller fragmentet derav og gjenvinner antistoffet eller fragmentet derav som er fremstilt.
9. Farmasøytisk sammensetning som omfatter ett eller flere antistoffer eller fragmenter derav ifølge ett av kravene 1 til 3, eller ett eller flere antistoffer ifølge krav 4, og en farmasøytisk akseptabel bærer.
10. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 9, som videre omfatter ett eller flere ytterligere terapeutiske midler valgt blant gruppen som består av en inhibitor av HMG-CoA-reduktase, niacin, et fibrat, 22-hydroksykolesterol, ezetimib pluss simvastatin, et statin med en galleharpiks, niacin pluss et statin, niacin pluss en omega-3-fettsyreetyler, et statin, et anti-hANGPTL4-antistoff og et anti-PCSK9-antistoff.
15. 11. Antistoff eller fragment derav ifølge ett av kravene 1-3, eller et antistoff ifølge krav 4, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9 eller 10, for anvendelse i en fremgangsmåte for å forhindre eller behandle en sykdom eller forstyrrelse som forhindres, forbedres eller inhiberes ved reduksjon eller inhibering av ANGPTL3-aktivitet, hvori sykdommen eller forstyrrelsen er valgt blant gruppen som består av
20. hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, kylomikronemi, aterogen dyslipidemi, blandet dyslipidemi, en kardiovaskulær sykdom eller forstyrrelse, akutt pankreatitt, ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH), diabetes og fedme.
12. Antistoffet, fragmentet eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11, hvori hyperkolesterolemien er homozygot familiær hyperkolesterolemi med
25. LDLR  $\pm$ .
13. Antistoffet, fragmentet eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11 eller 12, hvori fremgangsmåten videre omfatter administrering til individet av ett eller flere ytterligere terapeutiske midler valgt blant gruppen som består av en inhibitor av HMG-CoA-reduktase, niacin, et fibrat, 22-hydroksykolesterol, ezetimib pluss
30. simvastatin, et statin med en galleharpiks, niacin pluss et statin, niacin pluss en

omega-3-fettsyreetyler, et statin, et anti-hANGPTL4-antistoff og et anti-PCSK9-antistoff.

- 5 **14.** Antistoffet, fragmentet eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 13, hvori antistoffet eller fragmentet derav og det ene eller flere ytterligere terapeutiske midlene administreres samtidig eller sekvensielt.