



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3079719 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2020.01.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.09.04
(86)	European Application Nr.	14869424.3
(86)	European Filing Date	2014.12.09
(87)	The European Application's Publication Date	2016.10.19
(30)	Priority	2013.12.09, US, 201361913891 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	Allakos Inc., 975 Island Drive, Suite 201, Redwood City, CA 94065, USA
(72)	Inventor	BEBBINGTON, Christopher R., c/o Allakos Inc.75 Shoreway RoadSuite A, San Carlos, CA 94070, USA FALAHATI, Rustom, c/o Allakos Inc.75 Shoreway RoadSuite A, San Carlos, CA 94070, USA SOUSA FERNANDES, Carolina Rita, c/o Allakos Inc.75 Shoreway RoadSuite A, San Carlos, CA 94070, USA MATTHEWS, David John, c/o Allakos Inc.75 Shoreway RoadSuite A, San Carlos, CA 94070, USA TOMASEVIC, Nenad, c/o Allakos Inc.75 Shoreway RoadSuite A, San Carlos, CA 94070, USA WILLIAMS, Jason, c/o Allakos Inc.75 Shoreway RoadSuite A, San Carlos, CA 94070, USA LEUNG, John, c/o Allakos Inc.75 Shoreway RoadSuite A, San Carlos, CA 94070, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTI-SIGLEC-8 ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF
------	-------	--

(56)	References Cited:	US-A1- 2003 092 091 US-B2- 7 557 191 WO-A1-01/66126
------	----------------------	---

- FLOYD H ET AL: "A NOVEL EOSINOPHIL-SPECIFIC MEMBER OF THE IMMUNOGLOBULIN SUPERFAMILY", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US, vol. 275, no. 2, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 861-866, XP000907574, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.275.2.861
- KIKLY K K ET AL: "Identification of SAF-2, a novel siglec expressed on eosinophils, mast cells, and basophils", JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 105, no. 6, 1 June 2000 (2000-06-01), pages 1093-1100, XP027420934, ISSN: 0091-6749, DOI: 10.1067/MAI.2000.107127 [retrieved on 2000-06-01]
- YOKOI ET AL: "Inhibition of FcepsilonRI-dependent mediator release and calcium flux from human mast cells by sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 8 engagement", JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 121, no. 2, 26 November 2007 (2007-11-26), pages 499-505.e1, XP022471339, ISSN: 0091-6749, DOI: 10.1016/J.JACI.2007.10.004
- VON GUNTEN, S. ET AL.: 'Intravenous immunoglobulin preparations contain anti- Siglec-8 autoantibodies' J ALLERGY CLIN IMMUNOL vol. 119, no. 4, 2007, pages 1005 - 1011, XP022020543
- SHERRY A HUDSON ET AL: "Developmental, Malignancy-Related, and Cross-Species Analysis of Eosinophil, Mast Cell, and Basophil Siglec-8 Expression", JOURNAL OF CLINICAL IMMUNOLOGY, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NE, vol. 31, no. 6, 22 September 2011 (2011-09-22), pages 1045-1053, XP019983560, ISSN: 1573-2592, DOI: 10.1007/S10875-011-9589-4
- KIWAMOTO TAKUMI ET AL: "Siglec-8 as a drugable target to treat eosinophil and mast cell-associated conditions", PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, vol. 135, no. 3, 27 June 2012 (2012-06-27) , pages 327-336, XP028932703, ISSN: 0163-7258, DOI: 10.1016/J.PHARMTHERA.2012.06.005
- YAMANE-OHNUKI, N. ET AL.: 'Establishment of FUT8 Knockout Chinese Hamster Ovary Cells: An Ideal Host Cell Line for Producing Completely Defucosylated Antibodies With Enhanced Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity' BIOTECHNOLOGY AND BIOENGINEERING vol. 87, no. 5, 2005, pages 614 - 622, XP002984450
- KIWAMOTO, T. ET AL.: 'Siglec-8 as a drugable target to treat eosinophil and mast cell associated conditions' PHARMACOL THER . vol. 135, no. 3, 01 September 2013, pages 1 - 22, XP028932703
- NUTKU E ET AL: "Mechanism of Siglec-8-induced human eosinophil apoptosis: Role of caspases and mitochondrial injury", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 336, no. 3, 28 October 2005 (2005-10-28), pages 918-924, XP027229944, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/J.BBRC.2005.08.202 [retrieved on 2005-09-20]
- FERRARA, C. ET AL.: 'Modulation of Therapeutic Antibody Effector Functions by Glycosylation Engineering: Influence of Golgi Enzyme Localization Domain and Co- Expression of Heterologous beta1, 4- N acetylglucosaminyltransferase III and Golgi a- mannosidase II' BIOTECHNOLOGY AND BIOENGINEERING vol. 93, no. 5, 2006, pages 851 - 861, XP009082743

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. Humanisert antistoff som binder til et humant Siglec-8, hvori antistoffet omfatter en variabel region i tungkjeden og en variabel region i lettkjeden, hvori
5 (i) den variable regionen i tungkjeden omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO:6, og den variable regionen i lettkjeden omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO:16 eller 21; eller (ii)

(a) den variable regionen i tungkjeden omfatter:

(1) en HC-FR1 omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO:26;

10 (2) en HVR-H1 omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO:61;

(3) en HC-FR2 omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO:34;

(4) en HVR-H2 omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO:62;

(5) en HC-FR3 omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO:38;

(6) en HVR-H3 omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO:63; og

15 (7) en HC-FR4 omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO:45;

og

(b) den variable regionen i lettkjeden omfatter:

(1) en LC-FR1 omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO:48;

(2) en HVR-L1 omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO:64;

20 (3) en LC-FR2 omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO:51;

(4) en HVR-L2 omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO:65;

(5) en LC-FR3 omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO:55 eller 58;

(6) en HVR-L3 omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO:66; og

(7) en LC-FR4 omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO:60.

25 **2.** Antistoffet ifølge krav 1(i), hvori antistoffet omfatter en Fc-region i tungkjeden omfattende en human Ig G Fc-region.

30 **3.** Antistoffet ifølge krav 2, hvori den humane IgG Fc-regionen er en human IgG1- eller en human IgG4 Fc-region.

4. Antistoffet ifølge krav 3, hvori den humane IgG4 omfatter aminosyresubstitusjonen S228P, rester nummerert ifølge EU-indeksen som i Kabat.

- 5.** Antistoffet ifølge krav 1(i), hvori tungkjeden omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO:75 eller SEQ ID NO:87, og lettkjeden omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO:76.
- 5 **6.** Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori antistoffet omfatter minst én aminosyresubstitusjon i Fc-regionen som forbedrer antistoffavhengig celle-mediert cytotoxicitet (ADCC) -aktivitet.
- 10 **7.** Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori én eller to av antistoffets tungkjeder er ikke-fukosylert.
- 15 **8.** Nukleinsyre som koder for antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7.
- 20 **9.** Vektor omfattende nukleinsyren ifølge krav 8.
- 25 **10.** Isolert vertscelle omfattende nukleinsyren ifølge krav 8.
- 30 **11.** Den isolerte vertscellen ifølge krav 10, hvori vertscellen er en cellelinje som har en alfa1,6-fukosyltransferase (Fut8) -knockout, eller som er en cellelinje som overuttrykker β 1,4-N-acetylglykosaminyltransferase III (GnT-III).
- 35 **12.** Den isolerte vertscellen ifølge krav 11, hvori cellelinjen ytterligere overuttrykker Golgi μ -mannosidase II (ManII).
- 40 **13.** Fremgangsmåte for å frembringe et antistoff omfattende å dyrke vertscellen ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 12 under en betingelse som frembringer antistoffet.
- 45 **14.** Anti-Siglec-8-antistoff frembrakt ved en fremgangsmåte omfattende å dyrke en vertscelle omfattende nukleinsyren ifølge krav 8 eller å dyrke vertscellen ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 12 under en betingelse som frembringer antistoffet, hvori vertscellen er en pattedyrscelle.
- 50 **15.** Sammensetning omfattende antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 og 14, hvori antistoffet omfatter en Fc-region og N-glykosidbundne

karbohydratkjeder bundet til Fc-regionen, hvori mindre enn 50 % av de N-glykosidbundne karbohydratkjedene inneholder en fukoserest.

5 **16.** Sammensetningen ifølge krav 15, hvori i det vesentlige ingen av de N-glykosidbundne karbohydratkjedene inneholder en fukoserest.

17. Farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 og 14 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

10 **18.** Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 og 14 eller sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 15 til 17, for anvendelse i en fremgangsmåte for terapi.

15 **19.** Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 og 14 eller sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 15 til 17 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en sykdom valgt fra gruppen bestående av: astma, allergisk rhinitt, nasal polypose, atopisk dermatitt, kronisk urticaria, mastocytose, eosinofil leukemi, hypereosinofilt syndrom, pauci-granulocytisk astma, akutt eller kronisk luftveishypersensitivitet, eosinofil øsofagitt, Churg-Strauss' syndrom, fysisk urticaria, kuldeurticaria, trykkurticaria, bulløs pemfigoid, matallergi og allergisk bronkopulmonal aspergillose (ABPA).

20

20. Antistoffet for anvendelse eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 18, hvori antistoffet eller sammensetningen inhiberer ett eller flere symptomer på en allergisk reaksjon, hvori den allergiske reaksjonen eventuelt er en type I-hypersensitivitetsreaksjon.

25

21. Antistoffet for anvendelse eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 18, hvori fremgangsmåten for terapi inkluderer å utarme mastceller som uttrykker Siglec-8 ved ADCC-aktivitet.

30

22. Antistoffet for anvendelse eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 18, hvori fremgangsmåten for terapi inkluderer å utarme eosinofiler som uttrykker Siglec-8 ved ADCC-aktivitet.