



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3083681 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/18 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.10.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.07.22
(86)	European Application Nr.	14833579.7
(86)	European Filing Date	2014.12.22
(87)	The European Application's Publication Date	2016.10.26
(30)	Priority	2013.12.20, EP, 13199251
(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	Neurimmune Holding AG, Wagistrasse 13, 8952 Schlieren, Sveits
(72)	Inventor	GRIMM, Jan, Bürglistrasse 16, CH-8600 Dübendorf, Sveits MICHALON, Aubin, Mäderstrasse 17, CH-5400 Baden, Sveits
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTIBODY-BASED THERAPY OF TRANSTHYRETIN (TTR) AMYLOIDOSIS AND HUMAN-DERIVED ANTIBODIES THEREFOR
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/030203 WO-A1-2008/081008 KONEN OBAYASHI ET AL: "Impact of antibodies against amyloidogenic transthyretin (ATTR) on phenotypes of patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) ATTR Valine30Methionine", CLINICA CHIMICA ACTA, vol. 419, 1 April 2013 (2013-04-01), pages 127-131, XP055119245, ISSN: 0009-8981, DOI: 10.1016/j.cca.2013.02.002

TERAZAKI HISAYASU ET AL: "Immunization in familial amyloidotic polyneuropathy: counteracting deposition by immunization with a Y78F TTR mutant", LABORATORY INVESTIGATION, NATURE PUBLISHING GROUP, THE UNITED STATES AND CANADIAN ACADEMY OF PALHOLOGY, INC, vol. 86, no. 1, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 23-31, XP002531715, ISSN: 0023-6837, DOI: 10.1038/LABINVEST.3700365 [retrieved on 2005-11-07]
GOLDSTEINS G ET AL: "Exposure of cryptic epitopes on transthyretin only in amyloid and in amyloidogenic mutants", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 96, no. 6, 16 March 1999 (1999-03-16) , pages 3108-3113, XP002987251, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.96.6.3108

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 avledet anti-transtyretin-(TTR)-antistoff eller et antigenbindende fragment derav, som er i stand til å binde muterte, feilfoldede, feilmonterte og/eller aggregerte TTR-arter og/eller fragmenter derav og gjenkjenner ikke i det vesentlige fysiologiske TTR-arter,

5 (i) hvori antistoffet er i stand til å binde en TTR-epitop som omfatter eller består av aminosyresekvensen EEEFVEGIY (SEQ ID NO: 49), og hvori antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav omfatter i dets variable region eller bindingsdomene de følgende seks komplementaritetsbestemmende regionene (CDR-ene) i den variable V_H- og V_L-regionen:

10 (a)
 VH-CDR1: posisjonene 31–35 ifølge SEQ ID NO: 2
 VH-CDR2: posisjonene 50–65 ifølge SEQ ID NO: 2
 VH-CDR3: posisjonene 98–115 ifølge SEQ ID NO: 2
 VL-CDR1: posisjonene 24–34 ifølge SEQ ID NO: 4
 15 VL-CDR2: posisjonene 50–56 ifølge SEQ ID NO: 4, og
 VL-CDR3: posisjonene 89–98 ifølge SEQ ID NO: 4, eller hvori én eller flere av CDR-ene kan omfatte én eller to aminosyresubstitusjoner;

(ii) hvori antistoffet er i stand til å binde en TTR-epitop som omfatter eller består av aminosyresekvensen GELHGLTTEEE (SEQ ID NO: 50), og hvori antistoffet eller det
 20 antigenbindende fragmentet derav omfatter i dets variable region eller bindingsdomene de følgende seks CDR-ene i den variable V_H- og V_L-regionen:

(b)
 VH-CDR1: posisjonene 31–35 ifølge SEQ ID NO: 6
 VH-CDR2: posisjonene 50–66 ifølge SEQ ID NO: 6
 25 VH-CDR3: posisjonene 99–109 ifølge SEQ ID NO: 6
 VL-CDR1: posisjonene 24–39 ifølge SEQ ID NO: 8
 VL-CDR2: posisjonene 55–61 ifølge SEQ ID NO: 8
 VL-CDR3: posisjonene 94–102 ifølge SEQ ID NO: 8, eller hvori én eller flere av CDR-ene kan omfatte én eller to aminosyresubstitusjoner;

30 (iii) hvori antistoffet er i stand til å binde en TTR-epitop som omfatter eller består av aminosyresekvensen WEPFA (SEQ ID NO: 51), og hvori antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav omfatter i dets variable region eller bindingsdomene de seks CDR-ene i den variable V_H- og V_L-regionen valgt fra:

(c)

VH-CDR1: posisjonene 31–35 ifølge SEQ ID NO: 10

VH-CDR2: posisjonene 52–67 ifølge SEQ ID NO: 10

VH-CDR3: posisjonene 100–109 ifølge SEQ ID NO: 10

VL-CDR1: posisjonene 24–34 ifølge SEQ ID NO: 12

5 VL-CDR2: posisjonene 50–56 ifølge SEQ ID NO: 12

VL-CDR3: posisjonene 89–97 ifølge SEQ ID NO: 12, eller hvori én eller flere av CDR-ene kan omfatte én eller to aminosyresubstitusjoner;

(e)

VH-CDR1: posisjonene 31–37 ifølge SEQ ID NO: 18

10 VH-CDR2: posisjonene 52–67 ifølge SEQ ID NO: 18

VH-CDR3: posisjonene 100–116 ifølge SEQ ID NO: 18

VL-CDR1: posisjonene 24–34 ifølge SEQ ID NO: 20

VL-CDR2: posisjonene 50–56 ifølge SEQ ID NO: 20

VL-CDR3: posisjonene 89–98 ifølge SEQ ID NO: 20, eller hvori én eller flere av CDR-

15 ene kan omfatte én eller to aminosyresubstitusjoner;

(l)

VH-CDR1: posisjonene 31–35 ifølge SEQ ID NO: 46

VH-CDR2: posisjonene 50–66 ifølge SEQ ID NO: 46

VH-CDR3: posisjonene 99–108 ifølge SEQ ID NO: 46

20 VL-CDR1: posisjonene 23–36 ifølge SEQ ID NO: 48

VL-CDR2: posisjonene 52–58 ifølge SEQ ID NO: 48

VL-CDR3: posisjonene 91–100 ifølge SEQ ID NO: 48, eller hvori én eller flere av

CDR-ene kan omfatte én eller to aminosyresubstitusjoner;

(m)

25 VH-CDR1: posisjonene 31–35 ifølge SEQ ID NO: 53

VH-CDR2: posisjonene 52–67 ifølge SEQ ID NO: 53

VH-CDR3: posisjonene 100–109 ifølge SEQ ID NO: 53

VL-CDR1: posisjonene 24–34 ifølge SEQ ID NO: 12

VL-CDR2: posisjonene 50–56 ifølge SEQ ID NO: 12

30 VL-CDR3: posisjonene 89–97 ifølge SEQ ID NO: 12, eller hvori én eller flere av CDR-ene kan omfatte én eller to aminosyresubstitusjoner; eller

(iv) hvori antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav omfatter i dets variable region eller bindingsdomene de seks CDR-ene for den variable V_H - og V_L -regionen valgt fra:

(d)

VH-CDR1: posisjonene 31–35 ifølge SEQ ID NO: 14

VH-CDR2: posisjonene 50–66 ifølge SEQ ID NO: 14

VH-CDR3: posisjonene 99–110 ifølge SEQ ID NO: 14

VL-CDR1: posisjonene 23–36 ifølge SEQ ID NO: 16

5 VL-CDR2: posisjonene 52–58 ifølge SEQ ID NO: 16

VL-CDR3: posisjonene 91–102 ifølge SEQ ID NO: 16;

(f)

VH-CDR1: posisjonene 31–37 ifølge SEQ ID NO: 22

VH-CDR2: posisjonene 52–67 ifølge SEQ ID NO: 22

10 VH-CDR3: posisjonene 100–117 ifølge SEQ ID NO: 22

VL-CDR1: posisjonene 23–36 ifølge SEQ ID NO: 24

VL-CDR2: posisjonene 52–58 ifølge SEQ ID NO: 24

VL-CDR3: posisjonene 91–102 ifølge SEQ ID NO: 24;

(g)

15 VH-CDR1: posisjonene 31–35 ifølge SEQ ID NO: 26

VH-CDR2: posisjonene 50–65 ifølge SEQ ID NO: 26

VH-CDR3: posisjonene 98–110 ifølge SEQ ID NO: 26

VL-CDR1: posisjonene 31–36 ifølge SEQ ID NO: 28

VL-CDR2: posisjonene 52–58 ifølge SEQ ID NO: 28

20 VL-CDR3: posisjonene 91–99 ifølge SEQ ID NO: 28;

(h)

VH-CDR1: posisjonene 31–37 ifølge SEQ ID NO: 30

VH-CDR2: posisjonene 52–67 ifølge SEQ ID NO: 30

VH-CDR3: posisjonene 100–113 ifølge SEQ ID NO: 30

25 VL-CDR1: posisjonene 24–34 ifølge SEQ ID NO: 32

VL-CDR2: posisjonene 50–56 ifølge SEQ ID NO: 32

VL-CDR3: posisjonene 90–99 ifølge SEQ ID NO: 32;

(i)

VH-CDR1: posisjonene 31–35 ifølge SEQ ID NO: 34

30 VH-CDR2: posisjonene 50–66 ifølge SEQ ID NO: 34

VH-CDR3: posisjonene 99–108 ifølge SEQ ID NO: 34

VL-CDR1: posisjonene 24–34 ifølge SEQ ID NO: 36

VL-CDR2: posisjonene 50–56 ifølge SEQ ID NO: 36

VL-CDR3: posisjonene 89–97 ifølge SEQ ID NO: 36;

(j)

VH-CDR1: posisjonene 31–38 ifølge SEQ ID NO: 38

VH-CDR2: posisjonene 53–69 ifølge SEQ ID NO: 38

VH-CDR3: posisjonene 102–114 ifølge SEQ ID NO: 38

5 VL-CDR1: posisjonene 23–36 ifølge SEQ ID NO: 40

VL-CDR2: posisjonene 52–58 ifølge SEQ ID NO: 40

VL-CDR3: posisjonene 91–99 ifølge SEQ ID NO: 40;

(k)

VH-CDR1: posisjonene 31–36 ifølge SEQ ID NO: 42

10 VH-CDR2: posisjonene 51–66 ifølge SEQ ID NO: 42

VH-CDR3: posisjonene 99–113 ifølge SEQ ID NO: 42

VL-CDR1: posisjonene 23–35 ifølge SEQ ID NO: 44

VL-CDR2: posisjonene 51–57 ifølge SEQ ID NO: 44

VL-CDR3: posisjonene 90–100 ifølge SEQ ID NO: 44;

15 (n)

VH-CDR1: posisjonene 31–35 ifølge SEQ ID NO: 55

VH-CDR2: posisjonene 50–66 ifølge SEQ ID NO: 55

VH-CDR3: posisjonene 99–109 ifølge SEQ ID NO: 55

VL-CDR1: posisjonene 24–34 ifølge SEQ ID NO: 57

20 VL-CDR2: posisjonene 50–56 ifølge SEQ ID NO: 57

VL-CDR3: posisjonene 89–99 ifølge SEQ ID NO: 57;

(o)

VH-CDR1: posisjonene 31–35 ifølge SEQ ID NO: 62

VH-CDR2: posisjonene 50–66 ifølge SEQ ID NO: 62

25 VH-CDR3: posisjonene 99–114 ifølge SEQ ID NO: 62

VL-CDR1: posisjonene 23–35 ifølge SEQ ID NO: 64

VL-CDR2: posisjonene 51–57 ifølge SEQ ID NO: 64

VL-CDR3: posisjonene 90–101 ifølge SEQ ID NO: 64;

(p)

30 VH-CDR1: posisjonene 31–35 ifølge SEQ ID NO: 66

VH-CDR2: posisjonene 52–67 ifølge SEQ ID NO: 66

VH-CDR3: posisjonene 100–107 ifølge SEQ ID NO: 66

VL-CDR1: posisjonene 24–34 ifølge SEQ ID NO: 68

VL-CDR2: posisjonene 50–56 ifølge SEQ ID NO: 68

VL-CDR3: posisjonene 89–97 ifølge SEQ ID NO: 68;

(q)

VH-CDR1: posisjonene 31–37 ifølge SEQ ID NO: 70

VH-CDR2: posisjonene 52–67 ifølge SEQ ID NO: 70

5 VH-CDR3: posisjonene 100–113 ifølge SEQ ID NO: 70

VL-CDR1: posisjonene 23–33 ifølge SEQ ID NO: 72

VL-CDR2: posisjonene 49–55 ifølge SEQ ID NO: 72

VL-CDR3: posisjonene 88–96 ifølge SEQ ID NO: 72;

(r)

10 VH-CDR1: posisjonene 31–35 ifølge SEQ ID NO: 74

VH-CDR2: posisjonene 50–66 ifølge SEQ ID NO: 74

VH-CDR3: posisjonene 99–113 ifølge SEQ ID NO: 74

VL-CDR1: posisjonene 23–36 ifølge SEQ ID NO: 76

VL-CDR2: posisjonene 52–58 ifølge SEQ ID NO: 76

15 VL-CDR3: posisjonene 91–100 ifølge SEQ ID NO: 76;

(s)

VH-CDR1: posisjonene 31–35 ifølge SEQ ID NO: 78

VH-CDR2: posisjonene 50–65 ifølge SEQ ID NO: 78

VH-CDR3: posisjonene 98–105 ifølge SEQ ID NO: 78

20 VL-CDR1: posisjonene 23–33 ifølge SEQ ID NO: 80

VL-CDR2: posisjonene 49–55 ifølge SEQ ID NO: 80

VL-CDR3: posisjonene 88–98 ifølge SEQ ID NO: 80; og

(t)

VH-CDR1: posisjonene 31–35 ifølge SEQ ID NO: 82

25 VH-CDR2: posisjonene 50–65 ifølge SEQ ID NO: 82

VH-CDR3: posisjonene 98–110 ifølge SEQ ID NO: 82

VL-CDR1: posisjonene 23–33 ifølge SEQ ID NO: 84

VL-CDR2: posisjonene 49–55 ifølge SEQ ID NO: 84

VL-CDR3: posisjonene 88–98 ifølge SEQ ID NO: 84.

30

2. Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ifølge krav 1, som omfatter i dets varierende region eller bindingsdomene aminosyresekvensene til den variable tunge (V_H) og variable lette (V_L) kjeden valgt fra:

(a) SEQ ID NO: 2 og SEQ ID NO: 4;

- (b) SEQ ID NO: 6 og SEQ ID NO: 8;
 (c) SEQ ID NO: 10 og SEQ ID NO: 12;
 (d) SEQ ID NO: 14 og SEQ ID NO: 16;
 (e) SEQ ID NO: 18 og SEQ ID NO: 20;
 5 (f) SEQ ID NO: 22 og SEQ ID NO: 24;
 (g) SEQ ID NO: 26 og SEQ ID NO: 28;
 (h) SEQ ID NO: 30 og SEQ ID NO: 32;
 (i) SEQ ID NO: 34 og SEQ ID NO: 36;
 (j) SEQ ID NO: 38 og SEQ ID NO: 40;
 10 (k) SEQ ID NO: 42 og SEQ ID NO: 44;
 (l) SEQ ID NO: 46 og SEQ ID NO: 48;
 (m) SEQ ID NO: 53 og SEQ ID NO: 12;
 (n) SEQ ID NO: 55 og SEQ ID NO: 57;
 (o) SEQ ID NO: 62 og SEQ ID NO: 64;
 15 (p) SEQ ID NO: 66 og SEQ ID NO: 68;
 (q) SEQ ID NO: 70 og SEQ ID NO: 72;
 (r) SEQ ID NO: 74 og SEQ ID NO: 76;
 (s) SEQ ID NO: 78 og SEQ ID NO: 80;
 (t) SEQ ID NO: 82 og SEQ ID NO: 84; eller
 20 en V_H - og V_L -kjede omfattende aminosyresekvenser resultert fra en delvis endring av aminosyresekvensene til hvilken som helst av (a) til (t) hvori endringen velges fra aminosyresletting(er), innsetting(er), substitusjon(er) og/eller tilsetning(er).

3. Antistoffet ifølge krav 1 eller 2, hvori antistoffet binder TTR-epitopen (i)
 25 GELHGLTTEEE (SEQ ID NO: 50), men ikke en tilsvarende L55P-mutant epitop eller (ii) WEPFA (SEQ ID NO: 51), men ikke en tilsvarende E42G-mutant.

4. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav videre omfatter et konstant domene, fortrinnsvis hvori det
 30 konstante domenet er et humant konstant domene, fortrinnsvis av IgG-typen.

5. Antistoffet ifølge krav 4, hvori det konstante domenet er av IgG1-klassen eller isotypen.

6. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, som er et kimært murint

humant eller et murinisert antistoff.

7. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, som er et antistofffragment
valgt fra gruppen som består av et enkeltkjedet Fv-fragment (scFv), et F(ab')-fragment, et
5 F(ab)-fragment og et F(ab')₂-fragment.

8. Ett eller flere polynukleotider som koder for antistoffet ifølge et hvilket som helst av
kravene 1 til 7 eller vektor(er) omfattende polynukleotidet (polynukleotidene), fortrinnsvis
hvor i polynukleotidet/polynukleotidene er cDNA.

9. Vertscelle omfattende polynukleotidet/polynukleotidene eller vektoren(e) ifølge krav 8.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av et anti-TTR-antistoff eller et bioteknologisk derivat
derav, fremgangsmåten omfattende

- 15 (a) å dyrke cellen ifølge krav 9; og
(b) å isolere antistoffet fra kulturen.

11. Antistoff kodet av polynukleotidet/polynukleotidet ifølge krav 8 eller som kan oppnås
av fremgangsmåten ifølge krav 10.

12. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller 11, som
(i) omfatter en detekterbar etikett, fortrinnsvis hvor i den detekterbare etiketten velges
fra gruppen som består av et enzym, en radioisotop, et fluorofores og et tungmetall; og/eller
(ii) festes til et legemiddel.

13. Sammensetning omfattende antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, 11
eller 12, polynukleotidet/polynukleotidene eller vektoren(e) ifølge krav 8 eller cellen ifølge
krav 9, fortrinnsvis hvor i sammensetningen

- (i) er en farmasøytisk sammensetning og videre omfatter en farmasøytisk akseptabel
30 bærer, fortrinnsvis hvor i sammensetningen er en vaksine og/eller omfatter et ytterligere middel
nyttig for å forhindre eller behandle sykdommer forbundet med TTR-amyloidose; eller
(ii) en diagnostisk sammensetning, fortrinnsvis videre omfattende reagenser
konvensjonelt anvendt i immuno- eller nukleinsyrebaserte diagnostiske fremgangsmåter.

14. Anti-TTR-antistoff eller et TTR-bindende fragment ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, 11 eller 12, polynukleotidet/polynukleotidene eller vektoren(e) ifølge krav 8, cellen ifølge krav 9 eller sammensetningen ifølge krav 13 for anvendelse i profylaktisk eller terapeutisk behandling av en sykdom forbundet med TTR-amyloidose, fortrinnsvis hvori sykdommen velges fra gruppen som består av familiær amyloid polyneuropati (FAP), familiær amyloid kardiomyopati (FAC), senil systemisk amyloidose (SSA), systemisk familiær amyloidose, leptomeningeal / sentralnervesystem (CNS) amyloidose inkludert Alzheimers sykdom, TTR-relatert okulær amyloidose, TTR-relatert nyreamyloidose, TTR-relatert hypertyroksinemi, TTR-relatert ligamentamyloidose inkludert karpaltunnelsyndrom, rotatormansjettslitasjer og lumbal spinal stenose, og preeklampsi eller et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, 11 eller 12 for anvendelse i *in vivo*-deteksjon eller avbildning av eller som målretter et terapeutisk og/eller diagnostisk middel mot TTR i menneske- eller dyrelegemet, fortrinnsvis hvori *in vivo*-avbildningen inkluderer scintigrafi, positronemisjonstomografi (PET), enkel fotonemisjonstomografi (SPECT), nær infrarød (NIR), optisk avbildning eller magnetisk resonansavbildning (MRI).

15. Sett nyttig ved diagnose eller overvåking av en lidelse forbundet med TTR-amyloidose, settet omfattende minst ett antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, 11 eller 12, polynukleotidet/polynukleotidene eller vektoren(e) ifølge krav 8 og/eller cellen ifølge krav 9, eventuelt med reagenser og/eller bruksinstruksjoner.

16. Fremgangsmåte for å diagnostisere en sykdom forbundet med TTR-amyloidose som definert i krav 14, overvåke behandlingen av sykdommen med et anti-TTR-antistoff eller bestemme den diagnostiske eller terapeutiske egnetheten til et anti-TTR-antistoff, omfattende å analysere nivået av feilfoldet og/eller aggregert TTR i en prøve av en kroppsvæske fra et individ etter administrering av et anti-TTR-antistoff til individet, hvori tilstedeværelsen eller det forhøyede nivået av feilfoldet og/eller aggregert TTR i prøven til individet sammenlignet med en kontroll indikerer en sykdom forbundet med TTR-amyloidose, fortrinnsvis hvori nivået av feilfoldet og/eller aggregert TTR i prøven analyseres ved å bestemme et kompleks dannet mellom anti-TTR-antistoffet og den feilfoldede og/eller aggregerte TTR-en, fortrinnsvis hvori kontrollen er en prøve oppnådd fra individet før administrering av anti-TTR-antistoffet, fortrinnsvis hvori kroppsvæsken er blod og prøven avledes derav og/eller kontrollen er en tilsvarende prøve av en kroppsvæske tatt fra individet før administrering av anti-TTR-antistoffet, hvori anti-TTR-antistoffet er et anti-TTR-antistoff eller antigenbindende fragment

ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, 11 eller 12.