



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3086807 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/28 (2006.01) A61P 15/08 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 21/02 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) C07K 14/71 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) C07K 16/40 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.11.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.07.13
(86)	European Application Nr.	14827379.0
(86)	European Filing Date	2014.12.23
(87)	The European Application's Publication Date	2016.11.02
(30)	Priority	2013.12.23, US, 201361920396 P 2014.11.18, US, 201462081435 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	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits
(72)	Inventor	CHEN, Yongmei, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, USA ERNST, James, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, USA KIM, Hok Seon, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, USA SONODA, Junichiro, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, USA SPIESS, Christoph, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, USA STAWICKI, Scott, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, USA WU, Yan, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **ANTIBODIES AND METHODS OF USE**

(56) References

Cited:

WO-A2-2011/130417, WO-A1-2012/158704, WO-A1-2011/071783
KATO YUKINARI ET AL: "Establishment of the anti-Klotho monoclonal antibodies and detection of Klotho protein in kidneys", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 267, no. 2, 19 January 2000 (2000-01-19), pages 597-602, XP002572556, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1006/BBRC.1999.2009
ANONYMOUS: "Monoclonal Anti-human/mouse Klotho beta Antibody", INTERNET CITATION, 6 February 2007 (2007-02-06), page 1, XP002624719, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.rndsystems.com/pdf/MAB3738.pdf> [retrieved on 2011-02-21]

FOLTZ IAN N ET AL: "Treating Diabetes and Obesity with an FGF21-Mimetic Antibody Activating the [beta] Klotho/FGFR1c Receptor Complex", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, US, vol. 4, no. 162 (162ra153), 28 November 2012 (2012-11-28), pages 1-10, XP009166047, ISSN: 1946-6242, DOI: 10.1126/SCITRANSLMED.3004690

RICHARD SMITH ET AL: "FGF21 Can Be Mimicked In Vitro and In Vivo by a Novel Anti-FGFR1c/[beta]-Klotho Bispecific Protein", PLOS ONE, vol. 8, no. 4, 22 April 2013 (2013-04-22), page e61432, XP055107151, DOI: 10.1371/journal.pone.0061432

ELISA FABBRINI ET AL: "Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: Biochemical, metabolic, and clinical implications", HEPATOLOGY, vol. 51, no. 2, 1 February 2010 (2010-02-01), pages 679-689, XP055371833, ISSN: 0270-9139, DOI: 10.1002/hep.23280

NENG-MING XIAO: "Klotho is a serum factor related to human aging", CHINESE MEDICAL JOURNAL, vol. 117, no. 5, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 742-747, XP055177316,

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 monoklonalt bispesifikt antistoff, eller en antigenbindende del derav, som binder seg til beta-Klotho (KLB) og fibroblastvekstfaktorreseptor 1c (FGFR1c), omfattende:

(a) første arm omfattende:

(i) CDR1-domene av en variabel tungkjederegion omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 15, CDR2-domene av en variabel tungkjederegion omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 31, CDR3-domene av en variabel tungkjederegion omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 47, CDR1-domene av en variabel lettkjederegion omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 62, CDR2-domene av en variabel lettkjederegion omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 78, og CDR3-domene av en variabel lettkjederegion omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 93; og

(b) andre arm omfattende:

(i) CDR1-domene av en variabel tungkjederegion omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 136, CDR2-domene av en variabel tungkjederegion omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 137, CDR3-domene av en variabel tungkjederegion omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 138, CDR1-domene av en variabel lettkjederegion omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 139, CDR2-domene av en variabel lettkjederegion omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 140, og CDR3-domene av en variabel lettkjederegion omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 141.

2. Det isolerte bispesifikke antistoffet eller antigenbindende del derav ifølge krav 1, som er et humant, humanisert eller kimært antistoff.

3. Det isolerte bispesifikke antistoffet eller antigenbindende del derav ifølge krav 1 eller 2, hvori den første armen omfatter: (a) variabel tungkjederegion omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 128 og (b) variabel lettkjederegion omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 130.

4. Det isolerte bispesifikke antistoffet eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori den første armen omfatter: (a) tung kjede omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 129 og (b) lett kjede omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 131.

5. Det isolerte bispesifikke antistoffet eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori den andre armen omfatter: (a) variabel tungkjederegion omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 132 og (b)

variabel lettkjederegion omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 134.

6. Det isolerte bispesifikke antistoffet eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, hvori den andre armen omfatter: (a) tung kjede omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 133 og (b) lett kjede omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 135.

7. Isolert nukleinsyre som koder for det bispesifikke antistoffet eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6.

8. Vertscelle omfattende nukleinsyren ifølge krav 7.

9. Fremgangsmåte for å fremstille et antistoff omfattende å dyrke vertscellen ifølge krav 8 slik at antistoffet fremstilles, eventuelt gjenvinne antistoffet fra vertscellen.

10. Farmasøytisk formulering omfattende det bispesifikke antistoffet eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6 og en farmasøytisk akseptabel bærer, eventuelt et ytterligere terapeutisk middel.

11. Det isolerte bispesifikke antistoffet eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6 for anvendelse ved behandling av en lidelse valgt fra gruppen bestående av fedme, ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH), ikke-alkoholisk fettlever sykdom (NAFLD), diabetes type 2, diabetes ikke-type 2, diabetes type 1, latent autoimmun diabetes (LAD) og modenhetsdiabetes hos de unge (MODY).

12. Det isolerte bispesifikke antistoffet for anvendelse ifølge krav 11, hvori lidelsen er diabetes.

13. Det isolerte bispesifikke antistoffet for anvendelse ifølge krav 11, hvori lidelsen er NASH.