



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3156422 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/40 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
C12N 9/64 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.12.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.08.25
(86)	European Application Nr.	16200305.7
(86)	European Filing Date	2009.12.15
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.19
(30)	Priority	2008.12.15, US, 122482 P 2009.03.18, US, 210566 P 2009.04.13, US, 168753 P 2009.06.18, US, 218136 P 2009.10.06, US, 249135 P 2009.11.17, US, 261776 P
(84)	Designated Contracting States:	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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	AL ; BA ; RS
(62)	Divided application	EP2358756, 2009.12.15
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	SLEEMAN, Mark W., Monash University2 Albert PlaceBlg 77 SOBS Clayton, Richmond, Victoria 3121, Australia MARTIN, Joel H., Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA HUANG, Tammy, T., Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA MACDONALD, Douglas, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54) Title **HIGH AFFINITY HUMAN ANTIBODIES TO PCSK9**

(56) References
Cited: WO-A1-2009/026558

WO-A2-2008/057457, WO-A2-2008/057458, WO-A2-2008/125623

WO-A2-2009/055783, WO-A2-2008/057459, WO-A2-2008/133647

CHAN JOYCE C Y ET AL: "A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates.", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 16 JUN 2009, vol. 106, no. 24, 16 June 2009 (2009-06-16), pages 9820-9825, XP002570200, ISSN: 1091-6490

HYOCK JOO KWON ET AL: "Molecular basis for LDL receptor recognition by PCSK9", PNAS, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 105, no. 6, 12 February 2008 (2008-02-12), pages 1820-1825, XP007912351, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073 PNAS.0712064105

WINTER G ET AL: "HUMANIZED ANTIBODIES", IMMUNOLOGY TODAY, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB, vol. 14, no. 6, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 243-246, XP001005438, ISSN: 0167-4919, DOI: 10.1016/0167-5699(93)90039-N

ALBORN WILLIAM E ET AL: "Serum proprotein convertase subtilisin Kexin type 9 is correlated directly with serum LDL cholesterol", CLINICAL CHEMISTRY, AMERICAN ASSOCIATION FOR CLINICAL CHEMISTRY, WASHINGTON, DC, vol. 53, no. 10, 1 October 2007 (2007-10-01), pages 1814-1819, XP009104836, ISSN: 0009-9147

LAGACE THOMAS A ET AL: "Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION, US, vol. 116, no. 11, 1 November 2006 (2006-11-01), pages 2995-3005, XP002493243, ISSN: 0021-9738

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 antistoff eller antigen-bindende fragment av et humant antistoff som spesifikt binder human proproteinkonvertase subtilisin/kexin type 9 (hPCSK9) som
5 omfatter et tungkjede-CDR1 (HCDR1)-domene av SEKV ID NR: 76, et tungkjedet CDR2 (HCDR2)-domene av SEKV ID NR: 78, et tungkjedet CDR3 (HCDR3)-domene av SEKV ID NR: 80, et lettkjedet CDR1 (LCDR1)-domene av SEKV ID NR: 84, et lettkjedet CDR2 (LCDR2)-domene av SEKV ID NR: 86 og et lettkjedet CDR3 (LCDR3)-domene av SEKV ID NR: 88, der antistoffet eller det antigen-bindende fragmentet av dette blokkerer bindingen
10 av hPCSK9 til ektodomene hos humant lav-densitet-lipoprotein-reseptor (hLDLR), EGF-A-domene hos hLDLR, og EGF-AB-domener hos hLDLR.
2. Antistoff eller antigen-bindende fragment ifølge krav 1, der den tungkjedede variable regionen (HCVR) har minst 90 % sekvensidentitet med SEKV ID NR: 90 og/eller
15 den lettkjadede variable regionen (LCVR) har minst 90 % sekvensidentitet med SEKV ID NR: 92.
3. Antistoff eller antigen-bindende fragment ifølge krav 2, der HCVR-en har minst 95 % sekvensidentitet med SEKV ID NR: 90 og/eller LCVR-en har minst 95 %
20 sekvensidentitet med SEKV ID NR: 92.
4. Antistoff eller antigen-bindende fragment ifølge krav 3, der HCVR-en har minst 98 % sekvensidentitet med SEKV ID NR: 90 og/eller LCVR-en har minst 98 %
25 sekvensidentitet med SEKV ID NR: 92.
5. Antistoff eller antigen-bindende fragment ifølge krav 4, der HCVR-en har minst 99 % sekvensidentitet med SEKV ID NR: 90 og/eller LCVR-en har minst 99 %
sekvensidentitet med SEKV ID NR: 92.
- 30 6. Antistoff eller antigen-bindende fragment ifølge et av kravene 2–5, der restposisjoner som ikke er identiske, skiller seg ut ved konservative aminosyresubstitusjoner.
7. Antistoff ifølge et av kravene 1–6, som er en IgG1 eller IgG4.
35
8. Isolert nukleinsyremolekyl som koder antistoff eller antigen-bindende fragment ifølge et av kravene 1–6, eller antistoff ifølge krav 7.

9. Uttrykksvektor som omfatter nukleinsyremolekyl ifølge krav 8.

10. Framgangsmåte for å framstille et anti-humant PCSK9-antistoff eller antigen-bindende fragment av et antistoff, som omfatter trinnene å føre en uttrykksvektor ifølge krav 9 inn i en isolert vertcelle, å la cellen vokse under vilkår som gjør det mulig å framstille antistoffet eller fragmentet av dette, og å hente ut antistoffet eller fragmentet som er framstilt på den måten.

11. Farmasøytisk sammensetning som omfatter antistoff eller antigen-bindende fragment ifølge et av kravene 1 til 6, eller antistoff ifølge krav 7, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

12. Antistoff eller antigen-bindende fragment av antistoff ifølge et av kravene 1 til 6, eller antistoff ifølge krav 7, til bruk for å svekke eller hemme en PCSK9-mediert sykdom eller tilstand hos et individ, der den PCSK9-medierte sykdommen eller tilstanden er hyperkolesterolemi.

13. Bruk av antistoff eller antigen-bindende fragment av antistoff ifølge et av kravene 1 til 6, eller antistoff ifølge krav 7, i framstillingen av et legemiddel til bruk for å svekke eller hemme en PCSK9-mediert sykdom eller tilstand, der den PCSK9-medierte sykdommen eller tilstanden er hyperkolesterolemi.