



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3187506 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/24 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.06.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.03.27
(86)	European Application Nr.	16195797.2
(86)	European Filing Date	2008.05.21
(87)	The European Application's Publication Date	2017.07.05
(30)	Priority	2007.05.21, US, 924550 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 ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
(62)	Divided application	EP2164514, 2008.05.21
(73)	Proprietor	AlderBio Holdings LLC, 101 Convention Center Drive, Suite 850, Las Vegas, NV 89109, USA
(72)	Inventor	GARCIA-MARTINEZ, Leon, 4926 214th Street S.E., Woodinville, WA 98072, USA JENSEN, Anne Elisabeth Carvalho, 12401 Marine View Drive, Edmonds, WA 98026, USA OLSON, Kate, 6700 NE 182nd Street, D207, Kenmore, WA 98028, USA DUTZAR, Ben, 2422 Dexter Avenue, N., 103, Seattle, WA 98109, USA OJALA, Ethan, 520 Avenue C, Snohomish, WA 98290, USA LATHAM, John, 2409 10th Avenue, N.W., Seattle, WA 98119, USA KOVACEVICH, Brian, 13916 233rd Street, SE, Snohomish, WA 98296, USA SMITH, Jeffrey T.I., 9907 156th Place, NE, Redmond, WA 98052, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTIBODIES TO IL-6 AND USE THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2004/039826 WO-A2-2007/104529 WO-A2-2006/119115 SALGADO ROBERTO ET AL: "Circulating interleukin-6 predicts survival in patients with metastatic breast cancer.", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER. JOURNAL INTERNATIONAL DU CANCER 20 FEB 2003 LNKD- PUBMED:12494472, vol. 103, no. 5, 20 February 2003 (2003-02-20), pages 642-646, XP002680009, ISSN: 0020-7136 HAMZAOUI K ET AL: "Interleukin-6 in peripheral blood and inflammatory sites in Behçet's disease.", MEDIATORS OF INFLAMMATION 1992 LNKD- PUBMED:18475474, vol. 1, no. 4,

1992, pages 281-285, XP002680010, ISSN: 0962-9351

Mankarious S1, Lee M, Fischer S, Pyun KH, Ochs HD, Oxelius VA, Wedgwood RJ.:

"[ABSTRACT] The half-lives of IgG subclasses and specific antibodies in patients with primary immunodeficiency who are receiving intravenously administered immunoglobulin.", J Lab Clin Med. 1988 Nov;112(5):634-40. , 1988, Retrieved from the Internet:

URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31 83495 [retrieved on 2017-11-15]

POPKOV M ET AL: "Rabbit Immune Repertoires as Sources for Therapeutic Monoclonal Antibodies: The Impact of Kappa Allotype-correlated Variation in Cysteine Content on Antibody Libraries Selected by Phage Display", JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, ACADEMIC PRESS, UNITED KINGDOM, vol. 325, no. 2, 10 January 2003 (2003-01-10), pages 325-335, XP004457536, ISSN: 0022-2836, DOI: 10.1016/S0022-2836(02)01232-9

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. Anti-IL-6 antistoff omfattende:

(a) en lettkjede omfattende (i) et variabelt lett (V_L) domene omfattende et CDR1 polypeptid bestående av aminosyresekvensen av SEKV ID NR:4, et CDR2 polypeptid bestående av aminosyresekvensen av SEKV ID NR:5 og CDR3 polypeptid bestående av aminosyresekvensen av SEKV ID NR:6 , og (ii) et konstant lett (C_L) domene omfattende et polypeptid bestående av aminosyresekvensen av SEKV ID NR:586; og

(b) en tungkjede omfattende (i) et variabel tungt (V_H) domene omfattende et CDR1 polypeptid bestående av aminosyresekvensen av SEKV ID NR:7, et CDR2 polypeptid bestående av aminosyresekvensen av SEKV ID NR:8 eller SEKV ID NR:120 og et CDR3 polypeptid bestående av aminosyresekvensen av SEKV ID NR:9, og (ii) et konstant tungt (C_H) domene omfattende et polypeptid bestående av aminosyresekvensen av SEKV ID NR:588,

hvor antistoffet har en dissosiasjonskonstant (KD) på mindre enn 50 pikomolar som bedømt av Biacore.

2. Anti-IL-6-antistoffet ifølge krav 1,

a) som er aglykosylert,

b) som er et humanisert eller kimært antistoff,

c) som er et humanisert antistoff avledet fra et kanin anti-humant IL-6 antistoff,

d) som spesifikt binder til IL-6 som uttrykker humane celler og/eller til sirkulerende oppløselige IL-6 molekyler *in vivo*,

e) som spesifikt binder til IL-6 uttrykt på eller av humane celler hos en pasient med en sykdom hvor IL-6 nivåer er forhøyet,
hvor sykdommen er valgt fra astma, generell tretthet, treningsindusert tretthet, kreftrelatert tretthet, inflammatorisk sykdomsrelatert tretthet, kronisk tretthetssyndrom, kreftrelatert kakeksi, hjerte-relatert kakeksi, respiratorisk relatert kakeksi, nyrelatert kakeksi, aldersrelatert kakeksi, reumatoid artritt, systemisk lupus erythematosus (SLE), systemisk ungdoms idiopatisk artritt, psoriasis, psoriatisk artropati, ankyloserende spondylitt, inflammatorisk tarmsykdom (IBD), polymyalgi reumatica, kjempecelle artritt, autoimmun vaskulitt, graft versus vert sykdom (GVHD), Sjögrens syndrom,

voksen utbrudd Still's sykdom, revmatoid artritt, systemisk ungdoms idiopatisk artritt, osteortritt, osteoporose, Pagets sykdom i bein, osteortritt, multiple myeloma, Hodgkins lymfom, ikke-Hodgkins lymfom, prostatakraft, leukemi, nyrecellekreft, multisentrisk Castlemans sykdom, eggstokkreft, medikamentresistens ved kreft kjemoterapi, toksisitet ved kreft kjemoterapi, iskemisk hjertesykdom, aterosklerose, fedme, diabetes, multippel sklerose, Alzheimers sykdom, cerebrovaskulær sykdom, feber, akuttfaserespons, allergier, anemi, anemi ved betennelse (anemi ved kronisk sykdom), hypertensjon, depresjon, depresjon forbundet med kronisk sykdom, trombose, trombocytose, akutt hjertesvikt, metabolsk syndrom, abort, fedme, kronisk prostatitt, glomerulonefritt, inflammatorisk bekkenbetennelse, reperfusjonsskade, transplantasjonsavstøtning, graft versus vert sykdom (GVHD), fugleinfluenza, koppper, pandemisk influensa, voksen åndenødssyndrom (ARDS), alvorlig akutt respiratorisk syndrom (SARS), sepsis, systemisk inflammatorisk respons syndrom (SIRS), kreft, inflammatorisk lidelse, viral lidelse eller autoimmun lidelse, artritt, kakseksi og sløsingssyndrom,

f) som er direkte eller indirekte knyttet til en detekterbar etikett eller terapeutisk middel,

g) som binder minst en av løselig IL-6, celleoverflate uttrykt IL-6, IL-6/IL-6R, IL-6/IL-6R/gp130-komplekser og/eller IL-6/IL-6R/gp130 komplekse multimerer,

h) som motvirker de biologiske effekter av et eller flere av oppløselig IL-6, celleoverflate uttrykt IL-6, IL-6/IL-6R, IL-6/IL-6R/gp130-komplekser og/eller IL-6/IL-6R/gp130 komplekse multimerer,

i) hvor V_H eller V_L polypeptider inneholdt i antistoffet stammer fra en eller flere kanin B-cellepopulasjoner,

j) som ikke har bindings-spesifisitet for løselig IL-6R (sIL-6R) eller gp130,

k) som hemmer assosiering av IL-6 med IL-6R og/eller produksjonen av IL-6/IL-6R/gp130-komplekser og/eller produksjonen av IL-6/IL-6R/gp130 multimerer, eller

l) som videre omfatter en effektordel valgt fra:

(i) en detekterbar del valgt fra et fluorescerende fargestoff, et enzym, et substrat, et bioluminescerende materiale, et radioaktivt materiale og et kjemiluminescerende materiale, og

(ii) en funksjonell del valgt fra streptavidin, avidin, biotin, et cytotoxin, et cytotoxisk middel, et radioaktivt materiale.

3. Anti-IL-6 antistoff ifølge krav 1, omfattende en V_L kjede og en V_H kjede, omfattende aminosyresekvensene av SEKV ID NR:2 og SEKV ID NR:3; SEKV ID NR:2 og SEKV ID NR:18; SEKV ID NR:2 og SEKV ID NR:19; SEKV ID NR:20 og SEKV ID NR:3; SEKV ID NR:20 og SEKV ID NR:18; eller SEKV ID NR:20 og SEKV ID NR:19, eller et antistoff omfattende en V_L kjede og en V_H kjede, omfattende aminosyresekvenser som har minst 90% eller større homologi.

4. Nukleinsyresekvens som koder for et anti-IL-6 antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3.

5. Vektor omfattende en nukleinsyresekvens ifølge krav 4.

6. Rekombinant celle som uttrykker et anti-IL-6 antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1-3.

7. Farmasøytisk eller diagnostisk sammensetning inneholdende minst ett anti-IL-6 antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1-3 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

8. Farmasøytisk eller diagnostisk sammensetning ifølge krav 7,

a) som videre omfatter minst en stabilisator,

b) som er frysetørket, eller

c) som omfatter ett eller flere anti-IL-6 antistoffer omfattende (a) en V_H kjede som har aminosyresekvensen av SEKV ID NR:3, 18 eller 19; og (b) en V_L kjede som har aminosyresekvensen av SEKV ID NR:2 eller 20.

9. Anti-IL-6 antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1-3 for anvendelse som et terapeutisk eller diagnostisk middel.

10. Anvendelse av et anti-IL-6 antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1-3 i fremstillingen av et medikament eller ved fremstilling av et middel for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling.

11. Anti-IL-6-antistoff for anvendelse som terapeutisk middel ifølge krav 9 eller anvendelse ifølge krav 10:

a) hvor sykdommen eller tilstanden som skal behandles, velges fra astma, generell tretthet, treningsindusert tretthet, kreftrelatert tretthet, inflammatorisk sykdomsrelatert tretthet, kronisk tretthetssyndrom, kreftrelatert kakeksi, hjerte-relatert kakeksi, respiratorisk relatert kakeksi, nyrelatert kakeksi, aldersrelatert kakeksi, reumatoid artritt, systemisk lupus erytematose (SLE), systemisk ungdoms idiopatisk artritt, psoriasis, psoriatisk artropati, ankyloserende spondylitt, inflammatorisk tarmsykdom (IBD), polymyalgia reumatica, kjempecelle arteritt, autoimmun vaskulitt, graft versus vert sykdom (GVHD), Sjögrens syndrom, voksen utbrudd Still's sykdom, revmatoid artritt, systemisk ungdoms idiopatisk artritt, osteortritt, osteoporose, Pagets sykdom i bein, osteortritt, multiple myelom, Hodgkins lymfom, ikke-Hodgkins lymfom, prostata kreft, leukemi, nyrecellekreft, multisentrisk Castlemans sykdom, eggstokkreft, medikamentresistens ved kreft kjemoterapi, toksisitet ved kreft kjemoterapi, iskemisk hjertesykdom, aterosklerose, fedme, diabetes, multippel sklerose, Alzheimers sykdom, cerebrovaskulær sykdom, feber, akutfasespons, allergier, anemi, inflammasjon anemi (anemi ved kronisk sykdom), hypertensjon, depresjon, depresjon forbundet med kronisk sykdom, trombose, trombocytose, akutt hjertesvikt, metabolsk syndrom, abort, fedme, kronisk prostatitt, glomerulonefritt, inflammatorisk bekkenbetennelse, reperfusjonsskade, transplantasjonsavstøtning, graft versus vert sykdom (GVHD), fugleinfluenza, koppper, pandemisk influensa, voksen åndenødssyndrom (ARDS), alvorlig akutt respiratorisk syndrom (SARS), sepsis og systemisk inflammatorisk respons syndrom (SIRS), artritt, kreft, autoimmun sykdom eller inflammatorisk tilstand,

b) hvor behandlingen videre omfatter administrering av et annet terapeutisk middel eller regime valgt fra kjemoterapi, radioterapi, cytokinadministrasjon eller genterapi, eller

c) som brukes til å behandle en bivirkning av kreft eller virusinfeksjon, fortrinnsvis hvor bivirkningen er tretthet eller vekttap.

12. Anti-IL-6-antistoff for anvendelse som et diagnostisk middel ifølge krav 9, hvor bruken er for diagnostisk *in vivo* bildebehandling

a) hvor nevnte anvendelse detekterer tilstedeværelsen av celler som uttrykker IL-6 omfattende administrering av en diagnostisk effektiv mengde av minst ett anti-IL-6 antistoff ifølge krav 1,

b) hvor administrasjonen videre omfatter administrering av et radionuklid eller fluorofor som letter deteksjon av antistoffet ved IL-6-uttrykkende sykdomssteder,

c) som anvendes til å detektere IL-6-uttrykkende svulster eller metastaser,

d) som anvendes til å detektere tilstedeværelse av inflammasjonssteder assosiert med IL-6-uttrykkende celler, eller

e) hvor resultatene benyttes for å lette utformingen av et passende terapeutisk regime.

13. Anti-IL-6-antistoff for anvendelse som et diagnostisk middel ifølge krav 9, hvor bruken er for diagnostisk *in vivo* bildebehandling hvor bruken

a) er å oppdage eller avbilde IL-6 uttrykkende svulster eller metastaser, eller

b) er å oppdage eller avbilde IL-6 som uttrykker inflammatoriske steder.