



NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2022.05.02

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2022.01.05

(86) European Application Nr. 16785072.6

(86) European Filing Date 2016.10.11

(87) The European Application's Publication Date 2018.08.22

(30) Priority 2015.10.12, US, 201562240021 P
2016.07.08, US, 201662359757 P
2016.08.16, US, 201662375495 P
2016.09.12, US, 201662393143 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 Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707, USA

(72) Inventor GROMADA, Jesper, 197 Elsinore Street, Concord, MA 01742, USA
STEVIS, Panayiotis, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591, USA
ALTAREJOS, Judith, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **ANTIGEN-BINDING PROTEINS THAT ACTIVATE THE LEPTIN RECEPTOR**

(56) References Cited: US-B1- 6 977 240
BYRON CARPENTER ET AL: "Structure of the Human Obesity Receptor Leptin-Binding Domain Reveals the Mechanism of Leptin Antagonism by a Monoclonal Antibody", STRUCTURE, vol. 20, no. 3, 1 March 2012 (2012-03-01), pages 487-497, XP055041755, ISSN: 0969-2126, DOI: 10.1016/j.str.2012.01.019
A. AHMANN ET AL: "Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial", DIABETES, OBESITY AND METABOLISM, vol. 17, no. 11, 10 September 2015 (2015-09-10), pages 1056-1064, XP055328919, ISSN: 1462-8902, DOI: 10.1111/dom.12539
USSAR SIEGFRIED ET AL: "Receptor antibodies as novel therapeutics for diabetes", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, AAAS - AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, US, vol. 3, no. 113, 14 December 2011 (2011-12-14), pages 22-24, XP009163038, ISSN: 1946-6242, DOI: 10.1126/SCITRANSLMED.3003447

E W IEPESEN ET AL: "Treatment with a GLP-1 receptor agonist diminishes the decrease in free plasma leptin during maintenance of weight loss", INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY., vol. 39, no. 5, 7 October 2014 (2014-10-07), pages 834-841, XP055328916, GB ISSN: 0307-0565, DOI: 10.1038/ijo.2014.177

PETER MOLEK ET AL: "Screening of synthetic phage display scFv libraries yields competitive ligands of human leptin receptor", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 452, no. 3, 1 September 2014 (2014-09-01), pages 479-483, XP055328791, AMSTERDAM, NL ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.08.087

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/>

3362477

1

Patentkrav

1. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav, som binder human leptinreseptor (LEPR) og aktiverer LEPR-signalisering med en EC_{50} -verdi på mindre enn 12,0 nM i et cellebasert reporterassay, som påviser transkripsjonsaktivering
- 5 av STAT3, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment derav omfatter:
- (i) en variabel region av den tunge kjede, som omfatter:
 - en HCDR1 ifølge SEQ ID NO: 4,
 - en HCDR2 ifølge SEQ ID NO: 6, og
 - en HCDR3 ifølge SEQ ID NO: 8; og
- 10 en variabel region av den lette kjede, som omfatter:
- en LCDR1 ifølge SEQ ID NO: 12,
 - en LCDR2 ifølge SEQ ID NO: 14, og
 - en LCDR3 ifølge SEQ ID NO: 16;
- (ii) en variabel region av den tunge kjede, som omfatter:

15 en HCDR1 ifølge SEQ ID NO: 20,

en HCDR2 ifølge SEQ ID NO: 22, og

en HCDR3 ifølge SEQ ID NO: 24; og

en variabel region av den lette kjede, som omfatter:

 - en LCDR1 ifølge SEQ ID NO: 12,

20 en LCDR2 ifølge SEQ ID NO: 14, og

en LCDR3 ifølge SEQ ID NO: 16;

- (iii) en variabel region av den tunge kjede, som omfatter:

en HCDR1 ifølge SEQ ID NO: 28,

en HCDR2 ifølge SEQ ID NO: 30, og

25 en HCDR3 ifølge SEQ ID NO: 32; og

en variabel region av den lette kjede, som omfatter:

 - en LCDR1 ifølge SEQ ID NO: 12,
 - en LCDR2 ifølge SEQ ID NO: 14, og
 - en LCDR3 ifølge SEQ ID NO: 16;

30 (iv) en variabel region av den tunge kjede, som omfatter:

 - en HCDR1 ifølge SEQ ID NO: 36,
 - en HCDR2 ifølge SEQ ID NO: 38, og

3362477

2

- en HCDR3 ifølge SEQ ID NO: 40; og
en variabel region av den lette kjede, som omfatter:
en LCDR1 ifølge SEQ ID NO: 12,
en LCDR2 ifølge SEQ ID NO: 14, og
5 en LCDR3 ifølge SEQ ID NO: 16;
(v) en variabel region av den tunge kjede, som omfatter:
en HCDR1 ifølge SEQ ID NO: 44,
en HCDR2 ifølge SEQ ID NO: 46, og
en HCDR3 ifølge SEQ ID NO: 48; og
10 en variabel region av den lette kjede, som omfatter:
en LCDR1 ifølge SEQ ID NO: 12,
en LCDR2 ifølge SEQ ID NO: 14, og
en LCDR3 ifølge SEQ ID NO: 16;
(vi) en variabel region av den tunge kjede, som omfatter:
15 en HCDR1 ifølge SEQ ID NO: 52,
en HCDR2 ifølge SEQ ID NO: 54, og
en HCDR3 ifølge SEQ ID NO: 56; og
en variabel region av den lette kjede, som omfatter:
en LCDR1 ifølge SEQ ID NO: 12,
20 en LCDR2 ifølge SEQ ID NO: 14, og
en LCDR3 ifølge SEQ ID NO: 16;
(vii) en variabel region av den tunge kjede, som omfatter:
en HCDR1 ifølge SEQ ID NO: 60,
en HCDR2 ifølge SEQ ID NO: 62, og
25 en HCDR3 ifølge SEQ ID NO: 64; og
en variabel region av den lette kjede, som omfatter:
en LCDR1 ifølge SEQ ID NO: 12,
en LCDR2 ifølge SEQ ID NO: 14, og
en LCDR3 ifølge SEQ ID NO: 16;
30 (viii) en variabel region av den tunge kjede, som omfatter:
en HCDR1 ifølge SEQ ID NO: 68,
en HCDR2 ifølge SEQ ID NO: 70, og
en HCDR3 ifølge SEQ ID NO: 72; og

3362477

3

en variabel region av den lette kjede, som omfatter:

en LCDR1 ifølge SEQ ID NO: 12,
en LCDR2 ifølge SEQ ID NO: 14, og
en LCDR3 ifølge SEQ ID NO: 16;

5 (ix) en variabel region av den tunge kjede, som omfatter:

en HCDR1 ifølge SEQ ID NO: 76,
en HCDR2 ifølge SEQ ID NO: 78, og
en HCDR3 ifølge SEQ ID NO: 80; og

en variabel region av den lette kjede, som omfatter:

10 en LCDR1 ifølge SEQ ID NO: 12,
en LCDR2 ifølge SEQ ID NO: 14, og
en LCDR3 ifølge SEQ ID NO: 16;

(x) en variabel region av den tunge kjede, som omfatter:

15 en HCDR1 ifølge SEQ ID NO: 84,
en HCDR2 ifølge SEQ ID NO: 86, og
en HCDR3 ifølge SEQ ID NO: 88; og

en variabel region av den lette kjede, som omfatter:

20 en LCDR1 ifølge SEQ ID NO: 92,
en LCDR2 ifølge SEQ ID NO: 94, og
en LCDR3 ifølge SEQ ID NO: 96;

(xi) en variabel region av den tunge kjede, som omfatter:

en HCDR1 ifølge SEQ ID NO: 100,
en HCDR2 ifølge SEQ ID NO: 102, og
en HCDR3 ifølge SEQ ID NO: 104; og

25 en variabel region av den lette kjede, som omfatter:

en LCDR1 ifølge SEQ ID NO: 92,
en LCDR2 ifølge SEQ ID NO: 94, og
en LCDR3 ifølge SEQ ID NO: 96; eller

(xii) en variabel region av den tunge kjede, som omfatter:

30 en HCDR1 ifølge SEQ ID NO: 108,
en HCDR2 ifølge SEQ ID NO: 110, og
en HCDR3 ifølge SEQ ID NO: 112; og

en variabel region av den lette kjede, som omfatter:

3362477

4

en LCDR1 ifølge SEQ ID NO: 92,
en LCDR2 ifølge SEQ ID NO: 94, og
en LCDR3 ifølge SEQ ID NO: 96.

- 5 **2.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 1, som omfatter:
 en variabel region av den tunge kjede, som omfatter:
 en HCDR1 ifølge SEQ ID NO: 36,
 en HCDR2 ifølge SEQ ID NO: 38, og
 en HCDR3 ifølge SEQ ID NO: 40; og
- 10 en variabel region av den lette kjede, som omfatter:
 en LCDR1 ifølge SEQ ID NO: 12,
 en LCDR2 ifølge SEQ ID NO: 14, og
 en LCDR3 ifølge SEQ ID NO: 16.
- 15 **3.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 1, som omfatter:
 en variabel region av den tunge kjede, som omfatter:
 en HCDR1 ifølge SEQ ID NO: 4,
 en HCDR2 ifølge SEQ ID NO: 6, og
 en HCDR3 ifølge SEQ ID NO: 8; og
- 20 en variabel region av den lette kjede, som omfatter:
 en LCDR1 ifølge SEQ ID NO: 12,
 en LCDR2 ifølge SEQ ID NO: 14, og
 en LCDR3 ifølge SEQ ID NO: 16;
- 25 **4.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 1, som omfatter:
 en variabel region av den tunge kjede, som omfatter:
 en HCDR1 ifølge SEQ ID NO: 28,
 en HCDR2 ifølge SEQ ID NO: 30, og
 en HCDR3 ifølge SEQ ID NO: 32; og
- 30 en variabel region av den lette kjede, som omfatter:
 en LCDR1 ifølge SEQ ID NO: 12,
 en LCDR2 ifølge SEQ ID NO: 14, og
 en LCDR3 ifølge SEQ ID NO: 16

3362477

5

5. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder human leptinreseptor (LEPR) og omfatter:

- 5 (i) en variabel region av den lette kjede ifølge SEQ ID NO: 10 og en variabel region av den tunge kjede ifølge SEQ ID NO: 2;
- (ii) en variabel region av den lette kjede ifølge SEQ ID NO: 10 og en variabel region av den tunge kjede ifølge SEQ ID NO: 18;
- (iii) en variabel region av den lette kjede ifølge SEQ ID NO: 10 og en variabel region av den tunge kjede ifølge SEQ ID NO: 26;
- 10 (iv) en variabel region av den lette kjede ifølge SEQ ID NO: 10 og en variabel region av den tunge kjede ifølge SEQ ID NO: 34;
- (v) en variabel region av den lette kjede ifølge SEQ ID NO: 10 og en variabel region av den tunge kjede ifølge SEQ ID NO: 42;
- (vi) en variabel region av den lette kjede ifølge SEQ ID NO: 10 og en variabel region av den tunge kjede ifølge SEQ ID NO: 50;
- 15 (vii) en variabel region av den lette kjede ifølge SEQ ID NO: 10 og en variabel region av den tunge kjede ifølge SEQ ID NO: 58;
- (viii) en variabel region av den lette kjede ifølge SEQ ID NO: 10 og en variabel region av den tunge kjede ifølge SEQ ID NO: 66;
- 20 (ix) en variabel region av den lette kjede ifølge SEQ ID NO: 10 og en variabel region av den tunge kjede ifølge SEQ ID NO: 74;
- (x) en variabel region av den lette kjede ifølge SEQ ID NO: 90 og en variabel region av den tunge kjede ifølge SEQ ID NO: 82;
- (xi) en variabel region av den lette kjede ifølge SEQ ID NO: 90 og en variabel region av den tunge kjede ifølge SEQ ID NO: 98; eller
- 25 (xii) en variabel region av den lette kjede ifølge SEQ ID NO: 90 og en variabel region av den tunge kjede ifølge SEQ ID NO: 106.

6. Antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, som er et antistoff.

30

3362477

6

7. Antistoff ifølge krav 6, som omfatter en variabel region av den tunge kjede ifølge SEQ ID NO: 26; og en variabel region av den lette kjede ifølge SEQ ID NO: 10.

8. Farmasøytisk sammensetning som omfatter antistoffet eller det antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, og en farmasøytisk akseptert bærer eller fortynner.

9. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en lidelse eller tilstand som er assosiert med eller forårsaket av leptinmangel eller leptinresistens, som er valgt fra gruppen bestående av en lipodystrofi, fedme, metabolsk syndrom, funksjonell hypothalamus-amenoré, diabetes type 1, diabetes type 2, insulinresistens, alvorlig insulinresistens på grunn av mutasjon i insulinreseptor, Alzheimers sykdom, leptinmangel, leptinresistens, leprekaunisme/Donohue-syndrom og Rabson-Mendenhall-syndrom, idet fremgangsmåten omfatter å administrere den farmasøytiske sammensetning til et individ med behov for dette.

10. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en lipodystrofitilstand hos en pasient, idet fremgangsmåten omfatter å administrere den farmasøytiske sammensetning til en pasient med behov for dette, hvor lipodystrofitilstanden velges fra gruppen bestående av kongenital generalisert lipodystrofi, ervervet generalisert lipodystrofi, familiær partiell lipodystrofi, ervervet partiell lipodystrofi, sentrifugal abdominal lipodystrofi, lipoatrophia annularis, lokalisert lipodystrofi og HIV-assosiert lipodystrofi.

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en lidelse eller tilstand assosiert med eller forårsaket av en signaliseringsdefekt eller signaliseringssvekket LEPR-mutasjon, idet fremgangsmåten omfatter å administrere den farmasøytiske sammensetning til et individ med behov for dette, hvor:

(a) den signaliseringsdefekte eller signaliseringssvekkede LEPR-mutasjon er LEPR-A409E eller LEPR-P316T; og

3362477

7

(b) lidelsen eller tilstanden som er assosiert med eller forårsaket av en signaliseringsdefekt eller signaliseringsssvekket LEPR-mutasjon, er fedme med tidlig debut.

- 5 **12.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 11, idet fremgangsmåten videre omfatter å administrere et andre terapeutisk middel til individet, hvor det andre terapeutiske middel velges fra gruppen bestående av et rekombinant humant leptin, en PCSK9-hemmer, et statin, ezetimib, insulin, en insulinvariant, en insulin sekretagog, metformin, et
- 10 sulfonylurea, en natrium-glukose-cotransporter-2-hemmer, en GLP-1-agonist/analog, en glukagonhemmer, en glukagon-reseptor-hemmer, en angiopoietin-lignende proteinhemmer, fentermin, orlistat, topiramet, bupropion, topiramet/fentermin, bupropion/naltrekson, bupropion/zonisamid, pramlintid/metrelepin, lorcaserin, cetilistat, tesofensin og velneperit.
- 15
- 13.** Isolert polynukleotid som koder en variabel region av den tunge kjede og en variabel region av den lette kjede av et antistoff eller antigenbindende fragment ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7.
- 20 **14.** Rekombinant ekspresjonsvektor som omfatter polynukleotidet ifølge krav 13 eller en vertscelle som omfatter vektoren.