



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3416684 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2023.09.25

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2023.06.21

(86) European Application Nr. 17706945.7

(86) European Filing Date 2017.02.13

(87) The European Application's Publication Date 2018.12.26

(30) Priority 2016.02.17, US, 201662296110 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

Designated Extension States: BA ; ME

Designated Validation States: MA ; MD

(73) Proprietor Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA

(72) Inventor GROMADA, Jesper, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591, USA
GUSAROVA, Viktoria, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591, USA
MURPHY, Andrew J., 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 **METHODS FOR TREATING OR PREVENTING ATHEROSCLEROSIS BY ADMINISTERING AN INHIBITOR OF ANGPTL3**

(56) References Cited: WO-A2-2008/073300, WO-A1-2012/174178, WO-A2-2011/085271, US-B2- 8 742 075
REESKAMP LAURENS F ET AL: "Marked plaque regression in homozygous familial hypercholesterolemia", ATHEROSCLEROSIS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 327, 3 May 2021 (2021-05-03), pages 13-17, XP086615170, ISSN: 0021-9150, DOI: 10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2021.04.014 [retrieved on 2021-05-03]
ILYAS IQRA ET AL: "Mouse models of atherosclerosis in translational research", TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER, HAYWARTH, GB, vol. 43, no. 11, 25 July 2022 (2022-07-25), pages 920-939, XP087198057, ISSN: 0165-6147, DOI: 10.1016/J.TIPS.2022.06.009 [retrieved on 2022-07-25]
VIKTORIA GUSAROVA ET AL: "ANGPTL3 blockade with a human monoclonal antibody reduces plasma lipids in dyslipidemic mice and monkeys", JOURNAL OF LIPID RESEARCH, vol. 56, no. 7, 29 July 2015 (2015-07-29), pages 1308-1317, XP055363055, US ISSN: 0022-2275, DOI: 10.1194/jlr.M054890

KASTELEIN JOHN J P ET AL: "Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia.", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 03 APR 2008, vol. 358, no. 14, 3 April 2008 (2008-04-03), pages 1431-1443, ISSN: 1533-4406

S. KUHNAST ET AL: "Alirocumab inhibits atherosclerosis, improves the plaque morphology, and enhances the effects of a statin", JOURNAL OF LIPID RESEARCH, vol. 55, no. 10, 1 October 2014 (2014-10-01), pages 2103-2112, XP055363059, US ISSN: 0022-2275, DOI: 10.1194/jlr.M051326

BROWN B GREG ET AL: "Does ENHANCE diminish confidence in lowering LDL or in ezetimibe?", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 03 APR 2008, vol. 358, no. 14, 3 April 2008 (2008-04-03), pages 1504-1507, ISSN: 1533-4406

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/>

3416684

1

Patentkrav

1. Angiopoietinlignende protein-3-hemmer (ANGPTL3-hemmer) for anvendelse i en fremgangsmåte for å redusere progresjon av aterosklerose hos et subjekt, idet fremgangsmåten omfatter å velge ut et subjekt som har aterosklerose, og å administrere én eller flere doser av den angiopoietinlignende protein-3-hemmer til subjektet, hvor ANGPTL3-hemmeren er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav som spesifikt binder ANGPTL3, som omfatter CDR-aminosyresekvenser av den tunge og den lette kjede som har SEQ ID NO:4, 5, 6, 7, 8 og 9.
2. ANGPTL3-hemmer for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor subjektet, forut for eller på tidspunktet for begynnelse av behandling med én eller flere doser av ANGPTL3-hemmeren, er diagnostisert med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HeFH) eller homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH) og/eller forhøyet lipoprotein(a) (Lp[a]).
3. ANGPTL3-hemmer for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor subjektet, forut for eller på tidspunktet for begynnelse av behandling med én eller flere doser av ANGPTL3-hemmeren, er diagnostisert med kardiovaskulær lidelse (CVD) eller har vært rammet av et slaganfall eller et myokardinfarkt.
4. ANGPTL3-hemmer for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor subjektet er på en stabil lipidmodifiserende bakgrunnsterapi (LMT) forut for eller på tidspunktet for begynnelse av behandling med én eller flere doser av ANGPTL3-hemmeren, eller samtidig med administrasjon av den ene eller de flere doser av ANGPTL3-hemmeren, valgfritt hvor den stabile bakgrunns-LMT er lav-, moderat- eller høydose-statinterapi.
5. ANGPTL3-hemmer for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor administrasjon av den ene eller de flere doser av ANGPTL3-hemmeren til subjektet fører til én eller flere terapeutiske konsekvenser valgt fra gruppen bestående av:

3416684

2

- (a) en reduksjon i totalkolesterolnivå (TC-nivå) i serum,
(b) en reduksjon i triglyseridnivå (TG-nivå) i serum,
(c) en reduksjon i lav-densitet-lipoprotein-nivå (LDL-nivå) i serum, og
(d) en reduksjon i svært-lav-densitet-lipoprotein-nivå (VLDL-nivå) i serum;
- 5 hvor reduksjonen av (a), (b), (c) og/eller (d) bestemmes i forhold til subjektets serum-TC-nivå, serum-TG-nivå, serum-LDL-nivå og/eller serum-VLDL-nivå forut for eller at på tidspunktet for begynnelse av behandling med den ene eller de flere doser av ANGPTL3-hemmeren.
- 10 **6.** ANGPTL3-hemmer for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor administrasjon av den ene eller de flere doser av ANGPTL3-hemmeren til subjektet fører til en reduksjon i aterosklerotisk plakkdannelse.
- 7.** ANGPTL3-hemmer for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst
15 av de foregående krav, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment derav som spesifikt binder ANGPTL3, omfatter en HCVR som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 2, og en LCVR som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 3.
- 8.** ANGPTL3-hemmer for anvendelse ifølge krav 1, hvor antistoffet eller det
20 antigenbindende fragment derav som spesifikt binder ANGPTL3, er evinacumab.
- 9.** ANGPTL3-hemmer for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, som videre omfatter å administrere én eller flere doser av en proprotein-konvertase-subtilisin-keksin-9 (PCSK9)-hemmer til subjektet, hvor
25 PCSK9-hemmeren er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav som spesifikt binder PCSK9.
- 10.** ANGPTL3-hemmer for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 9, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment derav som spesifikt binder PCSK9,
30 velges fra gruppen bestående av alirocumab, evolocumab, bococizumab, lodelcizumab og ralpancizumab.

3416684

3

11. ANGPTL3-hemmer for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, som videre omfatter å administrere én eller flere doser av en ANGPTL4-hemmer og/eller ANGPTL8-hemmer til subjektet, hvor ANGPTL4-hemmeren er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav som spesifikt binder ANGPTL4, hvor ANGPTL8-hemmeren er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav som spesifikt binder ANGPTL8.

12. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en fremgangsmåte for å redusere progresjonen av aterosklerose hos et subjekt, hvor sammensetningen omfatter en angiopoietinlignende protein 3 (ANGPTL3)-hemmer, og hvor én eller flere doser av den angiopoietinlignende protein-3 (ANGPTL3)-hemmer administreres til subjektet, hvor ANGPTL3-hemmeren er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav som spesifikt binder ANGPTL3, som omfatter CDR-aminosyresekvenser av den tunge og den lette kjede som har SEQ ID NO:4, 5, 6, 7, 8 og 9.