



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3439689 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.02.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.10.13
(86)	European Application Nr.	17719107.9
(86)	European Filing Date	2017.04.07
(87)	The European Application's Publication Date	2019.02.13
(30)	Priority	2016.04.08, US, 201662319980 P 2017.02.01, US, 201762453110 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 HYPERLIPIDEMIA WITH AN ANGPTL8 INHIBITOR AND AN ANGPTL3 INHIBITOR
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2012/174178, WO-A1-2017/027316, HANSON ROBERT L ET AL: "The Arg59Trp variant in ANGPTL8 (betatrophin) is associated with total and HDL-cholesterol in American Indians and Mexican Americans and differentially affects cleavage of ANGPTL3", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, ACADEMIC PRESS, AMSTERDAM, NL, vol. 118, no. 2, 19 April 2016 (2016-04-19), pages 128-137, XP029548394, ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1016/J.YMGME.2016.04.007 ZHIYAO FU ET AL: "A lipasin/Angptl8 monoclonal antibody lowers mouse serum triglycerides involving increased postprandial activity of the cardiac lipoprotein lipase", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 5, no. 1, 21 December 2015 (2015-12-21), XP055360939, DOI: 10.1038/srep18502
------	----------------------	--

JORGE F. HALLER ET AL: "ANGPTL8 requires ANGPTL3 to inhibit lipoprotein lipase and plasma triglyceride clearance", JOURNAL OF LIPID RESEARCH, vol. 58, no. 6, 1 June 2017 (2017-06-01), pages 1166-1173, XP055387875, US ISSN: 0022-2275, DOI: 10.1194/jlr.M075689
REN ZHANG: "The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking", OPEN BIOLOGY, vol. 6, no. 4, 1 April 2016 (2016-04-01), page 150272, XP055387866, DOI: 10.1098/rsob.150272

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/>

3439689

Patentkrav

1. Angiopoietin-lignende protein 8 (ANGPTL8)-hemmer for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en pasient som lider av hyperlipidemi, i kombinasjon med en hemmer av angiopoietin-lignende protein 3 (ANGPTL3), hvor
5 ANGPTL8-hemmeren er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav som binder spesifikt til ANGPTL8, og omfatter en tung kjede CDR1 (HCDR1) som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 2, en HCDR2 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 3, en HCDR3 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 4, en lett kjede CDR1 (LCDR1) som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 6, en
10 LCDR2 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 7, og en LCDR3 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 8; og ANGPTL3-hemmeren er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav som binder spesifikt til ANGPTL3, og omfatter en HCDR1 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 11, en HCDR2 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 12, en HCDR3 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 13, en LCDR1 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 15, en LCDR2 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 16, og en LCDR3 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 17.

2. Hemmer av angiopoietin-lignende protein 3 (ANGPTL3) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en pasient som lider av hyperlipidemi, i kombinasjon med en angiopoietin-lignende protein 8 (ANGPTL8)-hemmer, hvor ANGPTL3-hemmeren er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav som binder spesifikt til ANGPTL3, og omfatter en tung kjede CDR1 (HCDR1) som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 11, en HCDR2 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 12, en HCDR3 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 13, en lett kjede CDR1 (LCDR1) som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 15, en LCDR2 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 16, og en LCDR3 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 17; og ANGPTL8-hemmeren er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav som binder spesifikt til ANGPTL8, og
25 eller et antigenbindende fragment derav som binder spesifikt til ANGPTL8, og omfatter en HCDR1 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 2, en HCDR2 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 3, en HCDR3 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 4, en LCDR1 som har aminosyresekvensen
30

3439689

av SEQ ID NO: 6, en LCDR2 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 7, og en LCDR3 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 8.

3. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en pasient som lider av hyperlipidemi, hvor sammensetningen omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en kombinasjon av en angiopoietin-lignende protein 8 (ANGPTL8)-hemmer og en hemmer av angiopoietin-lignende protein 3 (ANGPTL3), hvor ANGPTL8-hemmeren er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav som binder spesifikt til ANGPTL8, og omfatter en tung kjede CDR1 (HCDR1) som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 2, en HCDR2 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 3, en HCDR3 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 4, en lett kjede CDR1 (LCDR1) som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 6, en LCDR2 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 7, og en LCDR3 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 8; og ANGPTL3-hemmeren er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav som binder spesifikt til ANGPTL3, og omfatter en HCDR1 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 11, en HCDR2 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 12, en HCDR3 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 13, en LCDR1 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 15, en LCDR2 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 16, og en LCDR3 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 17.

4. ANGPTL8-hemmer for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hemmeren av ANGPTL3 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 2 eller den farmasøytiske sammensetning for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 3, hvor:

- (a) hyperlipidemien er familiær hyperlipidemi eller ervervet hyperlipidemi, valgfritt hvor (i) den familiære hyperlipidemi er hyperkolesterolemi valgt fra gruppen bestående av heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HeFH) og homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH) eller (ii) den ervervede hyperlipidemi er resultatet av eksessivt alkoholkonsum, fedme, bivirkninger av medikamenter (f.eks. hormoner eller steroider), diabetes, nyresykdom, underaktiv skjoldbruskkjertel eller svangerskap; eller
- (b) hyperlipidemien velges fra gruppen bestående av hyperlipoproteinemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi og hyperkylomikronemi.

3439689

5. ANGPTL8-hemmer for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hemmeren av ANGPTL3 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 2 eller den farmasøytiske sammensetning for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 3, hvor antistoffet eller
5 det antigenbindende fragment derav som binder spesifikt til ANGPTL8, omfatter en HCVR som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1, og en LCVR som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 5.
6. ANGPTL8-hemmer for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, eller
10 hemmeren av ANGPTL3 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 2, hvor ANGPTL8-hemmeren administreres til pasienten subkutan eller intravenøst.
7. ANGPTL8-hemmer for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hemmeren av ANGPTL3 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 2 eller den farmasøytiske
15 sammensetning for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 3, hvor:
- (a) antistoffet eller det antigenbindende fragment derav som binder spesifikt til ANGPTL3, omfatter en HCVR som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 10, og en LCVR som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 14; og/eller
 - 20 (b) ANGPTL3-antistoffet er evinacumab.
8. ANGPTL8-hemmer for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, eller hemmeren av ANGPTL3 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 2, hvor ANGPTL3-hemmeren administreres til pasienten subkutan eller intravenøst.
25
9. ANGPTL8-hemmer for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, eller hemmeren av ANGPTL3 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 2, hvor
- (a) ANGPTL8-hemmeren og ANGPTL3-hemmeren administreres samtidig eller etter hverandre; eller
 - 30 (b) ANGPTL8-hemmeren og ANGPTL3-hemmeren administreres i terapeutisk virksomme konsentrasjoner i atskilte farmasøytiske sammensetninger eller co-formuleres i én farmasøytisk sammensetning.

3439689

10. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 3, hvor den farmasøytiske sammensetning administreres til pasienten subkutant eller intravenøst.