



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2723869 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/62 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 14/54 (2006.01)
C07K 14/715 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.02.27
(86)	European Application Nr.	12731303.9
(86)	European Filing Date	2012.06.22
(87)	The European Application's Publication Date	2014.04.30
(30)	Priority	2011.06.24, EP, 11358005
(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	CYTUNE PHARMA, 3, Chemin Pressoir Chênaie, 44100 Nantes, Frankrike INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), 101, rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13, Frankrike
(72)	Inventor	MORISSEAU, Sébastien Daniel, Le Plessis Mazeau, 49610 Mûrs-Erigné, Frankrike TEPPAZ, Géraldine, 21 rue de la Patouillerie, 44300 Nantes, Frankrike JACQUES, Yannick, Laurent, Joseph, 32bis rue Noire, 44000 Nantes, Frankrike ROBERT, Bruno, Gilbert, Marc, Villa L'Espinasse, Rue des Micocouliers, 34270 Valflaunes, Frankrike DE MARTYNOFF, Guy, Luc, Michel, 10 Rue de l'Orne, 1435 Mont-Saint-Guibert, Belgia BECHARD, David, L'Ornière, 44360 Saint Etienne de Montluc, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **IL-15 AND IL-15R ALPHA SUSHI DOMAIN BASED IMMUNOCYTOKINES**

(56) References

Cited:

WO-A2-2007/001677

WO-A2-2009/002562

WO-A1-2009/135031

WO-A1-2008/043777

WO-A2-2011/070214

US-A- 5 736 137

EP-A1- 1 777 294

VINCENT MARIE ET AL: "Development of two IL15 immunocytokines targeting either GD2-or CD20-tumoral bearing cells", CYTOKINE, vol. 56, no. 1, Sp. Iss. SI, 8 September 2011 (2011-09-08), page 102, XP002664482, & 9TH JOINT MEETING OF THE INTERNATIONAL-CYTOKINE-SOCIETY/INTERNATIONAL SOCIETY-FOR-INTERFERON-AND-CYT; FLORENCE, ITALY; OCTOBER 09 -12, 2011 ISSN: 1096-0023, DOI: 10.1016/j.cyto.2011.07.396 IRN - ISSN 1

BESSARD ANNE ET AL: "High antitumor activity of RLI, an IL15-IL15Ralpha fusion protein, in metastatic melanoma and colorectal cancer", CYTOKINE, vol. 48, no. 1-2, Sp. Iss. SI, October 2009 (2009-10), page 105, XP002664484, & TRI-SOCIETY ANNUAL CONFERENCE OF THE INTERNATIONAL-CYTOKINE-SOCIETY/INTERNATIONAL-SOCIETY-OF-INTERFE; LISBON, PORTUGAL; OCTOBER 17 -21, 2009 ISSN: 1043-4666

RONCA ROBERTO ET AL: "Delivering cytokines at tumor site: The immunocytokine-conjugated anti-EDB-fibronectin antibody case", IMMUNOBIOLOGY, vol. 214, no. 9-10, Sp. Iss. SI, September 2009 (2009-09), pages 800-810, XP002664483, ISSN: 0171-2985

MORTIER ERWAN ET AL: "Soluble interleukin-15 receptor alpha (IL-15R alpha)-sushi as a selective and potent agonist of IL-15 action through IL-15R beta/gamma. Hyperagonist IL-15 x IL-15R alpha fusion proteins", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, THE AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, INC, US, vol. 281, no. 3, 20 January 2006 (2006-01-20), pages 1612-1619, XP002394330, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M508624200

WEI X Q ET AL: "The Sushi domain of soluble IL-15 receptor alpha is essential for binding IL-15 and inhibiting inflammatory and allogenic responses in vitro and in vivo", JOURNAL OF IMMUNOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 167, no. 1, 1 July 2001 (2001-07-01), pages 277-282, XP002394329, ISSN: 0022-1767

AUBRY JACQUES: "MAB 8B6 ANTI-O-ACETYL GD2 GANGLIOSIDE", HYBRIDOMA, LIEBERT, NEW YORK, NY, US, vol. 16, no. 6, 1 January 1997 (1997-01-01), page 568, XP008078553, ISSN: 0272-457X

KERMER VANESSA ET AL: "An antibody fusion protein for cancer immunotherapy mimicking IL-15 trans-presentation at the tumor site.", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS JUN 2012 LNKD- PUBMED:22491823, vol. 11, no. 6, June 2012 (2012-06), pages 1279-1288, XP002683666, ISSN: 1538-8514

DUBOIS SIGRID ET AL: "Preassociation of IL-15 with IL-15R alpha-IgG1-Fc enhances its activity on proliferation of NK and CD8(+)/CD44(high) T cells and its antitumor action", JOURNAL OF IMMUNOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 180, no. 4, 1 February 2008 (2008-02-01), pages 2099-2106, XP002636845, ISSN: 0022-1767

SINGH HARJEET ET AL: "Combining adoptive cellular and immunocytokine therapies to improve treatment of B-lineage malignancy", CANCER RESEARCH, vol. 67, no. 6, March 2007 (2007-03), pages 2872-2880, XP002664485, ISSN: 0008-5472

BESSARD ANNE ET AL: "High antitumor activity of RLI, an interleukin-15 (IL-15)-IL-15 receptor alpha fusion protein, in metastatic melanoma and colorectal cancer", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 8, no. 9, 1 September 2009 (2009-09-01), pages 2736-2745, XP002664481, ISSN: 1535-7163

PENICHET MANUEL L ET AL: "Antibody-cytokine fusion proteins for the therapy of cancer", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, vol. 248, no. 1-2, 1 February 2001 (2001-02-01), pages 91-101, XP002664486, ISSN: 0022-1759

ELIZABETH ORTIZ-SÁNCHEZ ET AL: "Antibody cytokine fusion proteins: applications in cancer therapy", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, ASHLEY, LONDON, GB, vol. 8, no. 5, 1 May 2008 (2008-05-01), pages 609-632, XP008145785, ISSN: 1471-2598, DOI: 10.1517/14712598.8.5.609

Vanessa Kermer et al: "Antibody fusion proteins for cancer immunotherapy mimicking iL-15 trans

presentation at the tumor site", CIMT Cancer Immunotherapy 8th annual meeting abstractbook 2010 CIMT abstractbook 2010, 26 May 2010 (2010-05-26), pages 1-171, XP002683665, Retrieved from the Internet: URL:http://meeting.cimt.eu/cimt-meeting/files/dl/CIMT_Abstractbook_2010.pdf [retrieved on 2012-09-13]

KASPAR MANUELA ET AL: "The antibody-mediated targeted delivery of interleukin-15 and GM-CSF to the tumor neovasculature inhibits tumor growth and metastasis", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 67, no. 10, 1 May 2007 (2007-05-01), pages 4940-4948, XP002468217, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0283

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. Immunocytokin omfattende:

a) et konjugat, og

5 b) et antistoff eller et fragment derav som er direkte eller indirekte koblet ved kovalens til nevnte konjugat, hvori nevnte fragment derav er i stand til å reagere med det samme antigenet som dets antistoff-motpart, hvori nevnte konjugat omfatter:

10 (i) et polypeptid som omfatter aminosyresekvensen til interleukinet 15, og
(ii) et polypeptid som omfatter aminosyresekvensen til sushi-domenet til IL-15Ra, hvori konjugatet omfatter aminosyresekvensen med SEKV ID NR: 17.

2. Immunocytokin ifølge krav 1, hvori

15 a) polypeptidene i) og ii) til konjugatet er kovalent bundet i et fusjonsprotein; og
b) nevnte konjugat og antistoffet eller fragmentet derav er kovalent bundet i et fusjonsprotein.

3. Immunocytokin ifølge krav 2, hvori aminosyresekvensen til konjugatet og
20 aminosyresekvensen til antistoffet eller fragmentet derav ikke separeres ved en hvilken som helst linker-aminosyresekvens.

4. Immunocytokin ifølge krav 2, hvori aminosyresekvensen til konjugatet og
25 aminosyresekvensen til antistoffet eller fragmentet derav separeres ved en andre linker-aminosyresekvens.

5. Immunocytokin ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4, hvori antistoffet eller fragmentet derav er rettet mot et antigen valgt i gruppen som omfatter antigener relatert til tumor-neovaskularisering eller til tumor-ekstracellulær matriks og tumor-
30 antigener.

6. Immunocytokin ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4, hvori aminosyresekvensen til konjugatet er i en C-terminal stilling i forhold til aminosyresekvensen til antistoffet eller fragmentet derav.

7. Nukleinsyre som koder for et immunocytokin som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 6.

8. Vektor omfattende en nukleinsyre som definert i krav 7.

5

9. Vertscelle som er genetisk manipulert med nukleinsyren ifølge krav 7 eller med vektoren ifølge krav 8, hvori vertscellen foretrukket er en dyrecelle og mest foretrukket en CHO-celle.

10

10. Farmasøytisk sammensetning omfattende immunocytokinet som angitt i et hvilket som helst av kravene 1 til 6, nukleinsyren ifølge krav 7 eller vektoren ifølge krav 8, som eventuelt kan assosieres med en farmasøytisk akseptabel bærer.

15

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10, hvori den farmasøytiske sammensetning er til behandling av kreft hos et individ, fortrinnsvis ved administrering ved injeksjon i en dose på 2,5 mg/kg individ eller mindre.

20

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 og et anticancermiddel som et kombinert preparat for samtidig bruk for behandling av kreft i et individ.

13. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft i et individ.

25

14. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 og et anticancermiddel for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft i et individ, idet fremgangsmåten omfatter samtidig, separat eller sekvensiell administrering av nevnte farmasøytiske sammensetning og anticancermiddelet til individet.

30