



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2988780 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/155 (2006.01)
C07K 14/135 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.05.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.12.26
(86)	European Application Nr.	14719022.7
(86)	European Filing Date	2014.04.24
(87)	The European Application's Publication Date	2016.03.02
(30)	Priority	2013.04.25, EP, 13165402
(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
(73)	Proprietor	Janssen Vaccines & Prevention B.V., Archimedesweg 4, 2333 CN Leiden, Nederland
(72)	Inventor	LANGEDIJK, Johannes Petrus Maria, Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden, Nederland KRARUP, Anders, Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden, Nederland
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **STABILIZED SOLUBLE PREFUSION RSV F POLYPEPTIDES**

(56) References

Cited: WO-A1-2012/158613
WO-A2-2012/006596
WO-A2-2011/008974
WO-A2-2011/050168
J. S. MCLELLAN ET AL: "Structure of RSV Fusion Glycoprotein Trimer Bound to a Prefusion-Specific Neutralizing Antibody", SCIENCE, vol. 340, no. 6136, 25 April 2013 (2013-04-25), pages 1113-1117, XP055077617, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.1234914
YIN HSIEN-SHENG ET AL: "Structure of the parainfluenza virus 5 F protein in its metastable, prefusion conformation", NATURE, vol. 439, no. 7072, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 38-44, XP002503490, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/NATURE04322 cited in the application
J. S. MCLELLAN ET AL: "Structure-Based Design of a Fusion Glycoprotein Vaccine for Respiratory Syncytial Virus", SCIENCE, vol. 342, no. 6158, 31 October 2013 (2013-10-31), pages 592-598, XP055132637, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.1243283

M. MAGRO ET AL: "Neutralizing antibodies against the preactive form of respiratory syncytial virus fusion protein offer unique possibilities for clinical intervention", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 109, no. 8, 21 February 2012 (2012-02-21), pages 3089-3094, XP055067859, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1115941109

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

- 5 **1.** Rekombinant prefusjons respiratorisk syncytialvirus (RSV) fusjons (F) polypeptid, som omfatter minst en epitop som er spesifikk for prefusjonskonformasjons-F-proteinet, hvori den minst ene epitopen gjenkjennes av et prefusjonsspesifikt monoklonalt antistoff, som omfatter en CDR1-tungkjederegion ifølge SEQ ID NO: 54, en CDR2-tungkjederegion ifølge SEQ ID NO: 55, en CDR3-tungkjederegion ifølge SEQ ID NO: 56 og en
- 10 CDR1-lettkjederegion ifølge SEQ ID NO: 62, en CDR2-lettkjederegion ifølge SEQ ID NO: 63 og en CDD3-lettkjederegion ifølge SEQ ID NO: 64 og/eller et prefusjonsspesifikt monoklonalt antistoff, som omfatter en CDR1-tungkjederegion ifølge SEQ ID NO: 58, en CDR2-tungkjederegion ifølge SEQ ID NO: 59, en
- 15 CDR3-tungkjederegion ifølge SEQ ID NO: 60 og en CDR1-lettkjederegion ifølge SEQ ID NO: 66, en CDR2-lettkjederegion ifølge SEQ ID NO: 67 og en CDR3-lettkjederegion ifølge SEQ ID NO: 68, hvori polypeptidet omfatter en mutasjon av aminosyreresten N/T på posisjon 67 til I og/eller en mutasjon av aminosyreresten S på posisjon 215 til P, hvori aminosyreposisjonene gis i referanse til sekvensen av RSV F-protein fra A2-stammen (SEQ ID NO: 1).
- 20
- 2.** Prefusjons RSV F-polypeptid ifølge krav 1, hvori polypeptidet omfatter et F1-domene og et F2-domene, og en forbindelsessekvens som omfatter fra 1 til 10 aminosyrerester, som forbinder F1-domenet til F2-domenet.
- 25 **3.** Prefusjons RSV F-polypeptid ifølge krav 1 eller 2, som omfatter et avkortet F1-domene og et F2-domene, og en forbindelsessekvens som omfatter 1 til 10 aminosyrerester, som forbinder F1- til F2-domenet.
- 4.** Prefusjons RSV F-polypeptid ifølge krav 3, hvori polypeptidet omfatter et heterologt
- 30 trimeriseringsdomene forbundet til det avkortede F1-domenet.
- 5.** Prefusjons RSV F-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori polypeptidet omfatter minst en ytterligere mutasjon, hvori mutasjonen er valgt fra gruppen som består av:
- 35 (a) en mutasjon av aminosyreresten på posisjon 46;
(b) en mutasjon av aminosyreresten på posisjon 77;
(c) en mutasjon av aminosyreresten på posisjon 80;
(d) en mutasjon av aminosyreresten på posisjon 92;

- (e) en mutasjon av aminosyreresten på posisjon 175;
- (f) en mutasjon av aminosyreresten på posisjon 184;
- (g) en mutasjon av aminosyreresten på posisjon 185;
- (h) en mutasjon av aminosyreresten på posisjon 201;
- 5 (i) en mutasjon av aminosyreresten på posisjon 209;
- (j) en mutasjon av aminosyreresten på posisjon 421;
- (k) en mutasjon av aminosyreresten på posisjon 426;
- (l) en mutasjon av aminosyreresten på posisjon 465;
- (m) en mutasjon av aminosyreresten på posisjon 486;
- 10 (n) en mutasjon av aminosyreresten på posisjon 487; og
- (o) en mutasjon av aminosyreresten på posisjon 508.

6. Prefusjons RSV F-polypeptid ifølge krav 5, hvori den minst ene ytterligere mutasjonen er valgt fra gruppen som består av:

- 15 (a) en mutasjon av aminosyreresten S på posisjon 46 til G;
- (b) en mutasjon av aminosyreresten K på posisjon 77 til E;
- (c) en mutasjon av aminosyreresten K på posisjon 80 til E;
- (d) en mutasjon av aminosyreresten E på posisjon 92 til D;
- (e) en mutasjon av aminosyreresten N på posisjon 175 til P;
- 20 (f) en mutasjon av aminosyreresten G på posisjon 184 til N;
- (g) en mutasjon av aminosyreresten V på posisjon 185 til N;
- (h) en mutasjon av aminosyreresten K på posisjon 201 til Q;
- (i) en mutasjon av aminosyreresten K på posisjon 209 til Q;
- (j) en mutasjon av aminosyreresten K på posisjon 421 til N;
- 25 (k) en mutasjon av aminosyreresten N på posisjon 426 til S;
- (l) en mutasjon av aminosyreresten K på posisjon 465 til E eller Q;
- (m) en mutasjon av aminosyreresten D på posisjon 486 til N;
- (n) en mutasjon av aminosyreresten E på posisjon 487 til Q, N eller I; og
- (g) en mutasjon av aminosyreresten K på posisjon 508 til E.

30

7. Prefusjons RSV F-polypeptid ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene 1-6, hvori polypeptidet omfatter en mutasjon av aminosyrerest N/T på posisjon 67 til I og en mutasjon av aminosyrerest S på posisjon 215 til P.

- 35 **8.** Prefusjons RSV F-polypeptid ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene 4-7, hvori det heterologe trimeriseringsdomenet omfatter aminosyresekvensen EKKIEAIEKKIEAIEKKIEA (SEQ ID NO: 3)

- 9.** Prefusjons RSV F-polypeptid ifølge krav 8, hvori trimeriseringsdomenet forbindes til aminosyrerestene 495 til RSV F-proteinet.
- 10.** Prefusjons RSV F-polypeptid ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene 4-7, hvori det heterologe trimeriseringsdomenet omfatter aminosyresekvensen GYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL (SEQ ID NO: 4).
- 11.** Prefusjons RSV F-polypeptidet ifølge krav 10, hvori trimeriseringsdomenet forbindes til aminosyrerestene 513 til RSV F-proteinet.
- 12.** Prefusjons RSV F-polypeptid ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori polypeptidet er stabilt i minst 30 minutter ved 55 °C, fortrinnsvis ca. 58 °C, mer foretrukket ved 60 °C.
- 13.** Prefusjons RSV F-polypeptid ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori polypeptidet er stabilt etter lagring ved 4 °C i minst 30 dager, fortrinnsvis minst 60 dager, fortrinnsvis minst 6 måneder, enda mer foretrukket minst 1 år.
- 14.** Prefusjons RSV F-polypeptid ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori polypeptidet omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 21 - SEQ ID NO: 52 og 71-89.
- 15.** Nukleinsyremolekyl som koder for et prefusjons RSV F-polypeptid ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene 1-14.
- 16.** Vektor som omfatter et nukleinsyremolekyl ifølge krav 15.
- 17.** Sammensetning som omfatter et prefusjons RSV F-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, et nukleinsyremolekyl ifølge krav 15 og/eller en vektor ifølge krav 16.
- 18.** Prefusjons RSV F-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, et nukleinsyremolekyl ifølge krav 15 og/eller en vektor ifølge krav 16 for anvendelse ved å inducere en immunrespons mot RSV F-protein.