



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3030575 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/54 (2006.01)
C07K 14/715 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.07.11
(86)	European Application Nr.	14761280.8
(86)	European Filing Date	2014.08.08
(87)	The European Application's Publication Date	2016.06.15
(30)	Priority	2013.08.08, EP, 13003963
(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 Université Paris Descartes, 12, rue de l'Ecole de Médecine, 75006 Paris, Frankrike Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 3, Avenue Victoria, 75004 Paris, Frankrike Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), 101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, Frankrike
(72)	Inventor	GEY, Alain, 22 rue WilhemEscalier A, 75016 Paris, Frankrike TARTOUR, Eric, 19 rue Debelleye, 75003 Paris, Frankrike BECHARD, David, Le CourtilLieu-dit-L'Ornière, 44360 Saint-Etienne de Montlu, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

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

(56)	References Cited:	WO-A1-2012/175222, JASON C STEEL ET AL: "Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer", TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, vol. 33, no. 1, January 2012 (2012-01), pages 35-41, XP028441944, ISSN: 0165-6147, DOI: 10.1016/J.TIPS.2011.09.004 [retrieved on 2011-09-30], W. E. CARSON: "Braking Bad: Blockade of Inhibitory Pathways Improves Interleukin-15 Therapy", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 16, no. 24, 29 October 2010 (2010-10-29), pages 5917-5919, XP055150942, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2658
------	-------------------	---

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/>

P A T E N T K R A V

1. Immunocytokin som omfatter:
- 5 a) et konjugat, og
- b) et immunmodulerende antistoff, eller et fragment derav som er i stand til å reagere med det samme antigenet som dets antistoff-motpart, som direkte eller indirekte er bundet ved kovalens til nevnte konjugat, hvor nevnte immunmodulerende antistoff eller fragment derav
- 10 a. inhiberer en immunosuppressiv reseptor og er valgt fra gruppen som omfatter CTL-A4 antagonister, inhibitoriske KIR antagonister, BTLA antagonister, LAG3 antagonister, HAVCR2 antagonister, ADORA2A antagonister og PD-1 antagonister, eller
- b. stimulerer en co-stimulatorisk reseptor og er valgt fra gruppen som omfatter
- 15 CD40 agonister, CD137 agonister, CD134 agonister og TNFRSF18 agonister, hvor nevnte konjugat omfatter:
- (i) et polypeptid som omfatter interleukin-15 aminosyresekvensen eller derivater derav som har minst 10% av aktiviteten av human interleukin-15 på proliferasjonsinduksjonen av kit225 cellelinjen, og
- 20 (ii) et polypeptid som omfatter IL-15Ra sushi-domene aminosyresekvensen eller derivater derav som har minst 10% av bindingsaktiviteten av human IL-15Ra sushi-domenet til human interleukin-15.
2. Immunocytokin ifølge krav 1, hvor interleukinderivatet har minst 25% av
- 25 aktiviteten av human interleukin-15 på proliferasjonsinduksjonen av kit225 cellelinje, mer foretrukket minst 50%, eller
- har en aminosyresekvens som har en prosentandel identitet på minst 92,5% med en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEKV ID nr: 1, SEKV ID nr: 2, SEKV ID nr: 3, fortrinnsvis på minst 96%, og mer foretrukket på minst 98,5% eller
- 30 minst 99%.
3. Immunocytokin ifølge krav 1, hvor derivatet av IL-15Ra sushi-domenet har minst 25%, mer foretrukket minst 50% av bindingsaktiviteten til human IL-15Ra sushi-domenet, eller
- 35 har en aminosyresekvens som har en prosentandel identitet på minst 92% med en aminosyresekvens i gruppen bestående av SEKV ID nr: 4, SEKV ID nr: 5, SEKV ID nr: 6, SEKV ID nr: 7, SEKV ID nr: 8 og SEKV ID nr: 9, fortrinnsvis på minst 96% og mer

foretrukket minst 98%.

4. Immunocytokin ifølge krav 3, hvor det immunomodulerende antistoffet som
inhiberer en immunosuppressiv reseptor er valgt blant CTL-A4-antagonister,
5 foretrukket ipilimumab eller ticilimumab.
5. Immunocytokin ifølge krav 3, hvor det immunomodulerende antistoffet som
inhiberer en immunosuppressiv reseptor er valgt blant inhibitoriske KIR antagonister,
foretrukket 1-7F9.
- 10 6. Immunocytokin ifølge krav 3, hvor det immunomodulerende antistoffet som
inhiberer en immunosuppressiv reseptor er valgt blant PD-1 antagonister, foretrukket
nivolumab, Merck 3745 eller CT-01 1 (også kjent som hBAT).
- 15 7. Immunocytokin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor
a) polypeptidene i) og ii) av konjugatet er kovalent bundet i et fusjonsprotein; og
b) nevnte konjugat og antistoffet eller fragmentet derav er kovalent bundet i et
fusjonsprotein.
- 20 8. Immunocytokin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor interleukin-
15 har aminosyresekvensen SEKV ID nr. 1.
9. Immunocytokin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor IL-15Ra
sushi-domenet har aminosyresekvensen SEKV ID nr. 4.
- 25 10. Immunocytokin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor polypeptidet
(ii) som omfatter IL-15Ra sushi-domene aminosyresekvensen eller derivater derav har
aminosyresekvensen SEKV ID nr. 12.
- 30 11. Immunocytokin ifølge krav 7, hvor nevnte konjugat omfatter interleukin-15
aminosyresekvensen eller derivater derav i en C-terminal stilling i forhold til IL-15Ra
sushi-domene aminosyresekvensen eller derivater derav, og hvor aminosyresekvens
til konjugatet er i en C-terminal stilling i forhold til aminosyresekvensen til antistoffet
eller fragmentet derav

12. Nukleinsyre som koder for et immunocytokin som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 11.

13. Vektor omfattende en nukleinsyre som definert i krav 12.

5

14. Vertscelle som er genetisk manipulert med nukleinsyren ifølge krav 12 eller med vektoren ifølge krav 13, hvor vertcellen foretrukket er en dyrecelle og mest foretrukket en CHO-celle.

10

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende immunocytokinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, nukleinsyren ifølge krav 12 eller vektoren ifølge krav 13, eventuelt forbundet med en farmasøytisk akseptabel bærer, hvor nevnte farmasøytiske sammensetning foretrukket er til behandling av kreft i et individ, foretrukket en avansert kreft som nyrekreftkarcinom (RCC).

15