



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3041864 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/24 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.11.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.07.21
(86)	European Application Nr.	14759210.9
(86)	European Filing Date	2014.09.05
(87)	The European Application's Publication Date	2016.07.13
(30)	Priority	2013.09.05, EP, 13183193
(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	AB2 Bio SA, EPFL Innovation Park Building B, 4th Floor, 1015 Lausanne, Sveits
(72)	Inventor	PFEIFER, Andrea, Route de Fenil 16A, CH-1806 St-Légier-La Chiésaz, Sveits DEL VAL, Greg, Rue du Nord 26, CH-1180 Rolle, Sveits
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	IL-18 BINDING PROTEIN (IL-18BP) IN INFLAMMATORY DISEASES
(56)	References Cited:	WO-A1-02/096456 WO-A1-2004/101617 WO-A1-2012/085015 WO-A1-02/060479 WO-A1-01/62285

LOCHNER M ET AL: "Generation of neutralizing mouse anti-mouse IL-18 antibodies for inhibition of inflammatory responses in vivo", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.,AMSTERDAM, NL, vol. 259, no. 1-2, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 149-157, XP004324209, ISSN: 0022-1759, DOI: 10.1016/S0022-1759(01)00505-1

MATTHIAS LOCHNER ET AL: "Anti-Interleukin-18 Therapy in Murine Models of Inflammatory Bowel Disease", PATHOBIOLOGY., vol. 70, no. 3, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 164-169, XP055155439, CH ISSN: 1015-2008, DOI: 10.1159/000068149

NOVICK D ET AL: "High circulating levels of free interleukin-18 in patients with active SLE in the presence of elevated levels of interleukin-18 binding protein", JOURNAL OF AUTOIMMUNITY, LONDON, GB, vol. 34, no. 2, 1 March 2010 (2010-03-01), pages 121-126, XP026886091, ISSN: 0896-8411, DOI: 10.1016/J.JAUT.2009.08.002 [retrieved on 2009-08-22]

CHARLES A. DINARELLO ET AL: "Interleukin-18 and IL-18 Binding Protein", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, vol. 4, 1 January 2013 (2013-01-01), XP055154394, ISSN: 1664-3224, DOI: 10.3389/fimmu.2013.00289

S. R. THOMPSON ET AL: "Free Interleukin (IL)-18 Levels, and the Impact of IL18 and IL18BP Genetic Variation, in CHD Patients and Healthy Men", ARTERIOSCLEROSIS, THROMBOSIS, AND VASCULAR BIOLOGY, vol. 27, no. 12, 1 December 2007 (2007-12-01), pages 2743-2749, XP055154486, ISSN: 1079-5642, DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.149245

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/>

3041864

1

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for å bestemme mengden av fritt IL-18 i en prøve, hvilken fremgangsmåte omfatter å påvise den spesifikke bindingen av IL-18-bindingsproteinet (IL-18BP) til fritt IL-

5 18-protein i prøven og inkluderer trinnene:

a) å bringe en prøve som mistenkes å inneholde fritt IL-18 i kontakt med IL-18BP som spesifikt binder seg til fritt IL-18 og ikke til IL-18 bundet i et kompleks, idet IL-18BP fungerer som fangermolekyl for fritt IL-18;

b) å la IL-18BP binde seg til fritt IL-18;

10 c) å påvise bindingen av IL-18 til IL-18BP ved anvendelse av en immunanalyse for deteksjon og bestemmelse av mengden av fritt IL-18 i prøven, idet en lineær standardkurve som beregnes for forhåndsdefinerte IL-18-konsentrasjoner innenfor området 5 til 200 pg/ml blir brukt.

15 2. Fremgangsmåte for å identifisere en pasient eller en populasjon av pasienter som lider av en sykdom eller lidelse assosiert med fritt IL-18 i kroppsvev, omfattende:

å bestemme mengden av fritt IL-18 i en prøve ved anvendelse av metoden ifølge krav 1 for å identifisere et individ som har unormale nivåer av fritt IL-18 og/eller et unormalt forhold mellom fritt IL-18/IL-18BP i kroppsprøver, spesielt i kroppsvæsker, sammenlignet med
20 nivåene i kroppsvæsker hos en frisk kontrollperson, idet det unormale nivået av fritt IL-18 i kroppsvæskene:

a) overskrider nivået i kroppsvæsker hos en frisk kontrollperson med 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% eller mer enn 100%; og

25 b) er ≥ 5 pg/ml og spesielt opptil 10000 pg/ml, mens mengden av fritt IL-18 i serum hos friske personer, spesielt et sunt menneske, er ≤ 4 pg/ml.

3. IL-18-bindende protein (IL-18BP) for anvendelse i behandling av en pasient eller en pasientpopulasjon som lider under en diagnostisert sykdom eller lidelse assosiert med fritt IL-18 i kroppsvevet ved anvendelsen av fremgangsmåten ifølge krav 2, hvor den IL-18-assosierte
30 sykdommen eller lidelsen er

(a) valgt fra gruppen bestående av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), transfusjonsrelatert lungeskade, bronkopulmonal dysplasi (BPD), akutt respiratorisk nødsyndrom (ARDS), voksen Stills sykdom, ungdom Stills sykdom, interstitiell

3041864

2

- lungesykdom (ILD), idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, pulmonal arteriell hypertensjon, astma, bronkiektase, hjertesvikt, amyotrofisk lateral sklerose (ALS), tørre øyesykdom (DED), keratitt, hornhinnesar og slitasje, neovaskularisering av hornhinnen, patologisk intraokulær neovaskularisering, iritt, glaukom, makuladegenerasjon,
- 5 Sjögrens syndrom, autoimmun uveitt, Behçets sykdom, konjunktivitt, allergisk konjunktivitt, dermatitt i øyelokket, diabetes type 2, ikke alkoholbetinget fettlever sykdom (NAFLD), steato hepatitt, helorgantransplantasjon og hematologisk transplantasjon, iskemisk reperfusjonsskade, familiær middelhavsfeber, tumornekrosefaktorreseptor 1-assosierte periodiske syndromer, cryopyrin-assosierte
- 10 periodiske febersyndromer, hyper-IgD-syndromer, gikt, Schnitzler syndrom, Wegeners granulomatose også kalt granulomatose med polyangitt (GPA), Hashimotos thyroiditt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt; og/eller
- (b) induert av en virusinfeksjon; og/eller
- (c) en IL-18 induert systemisk manifestasjon av betennelse og tilhørende komorbiditeter
- 15 valgt fra gruppen bestående av emfysem, vevsbetennelse, vevsødeleggelse, lungereseksjon, forsvinning av vaskulaturen, apoptose av endotelceller, slimete metaplasti, hjertehypertrofi, reduksjon av VEGF i lungevevet, tap av lungekar, muskulering av kar, vaskulær remodellering, kollagenavsetning, avvikende elastinlag i lungen, fibrotisk ombygging av luftveier, forstørrelse av luftrommet, kronisk
- 20 ombygging av luftveiene og lungekar og redusert lungefunksjon; og
- hvor behandlingen omfatter forebygging, stopp, lindring eller reversering av symptomer assosiert med sykdommen eller lidelsen.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 2, eller IL-18-bindingsproteinet for anvendelse

25 ifølge krav 3, hvor IL-18BP er humant IL-18BP (hIL-18BP).

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, 2 eller 4, eller IL-18-bindingsproteinet for anvendelse av krav 3 eller 4, hvor IL-18BP_{et} er et IL-18BP som har en sekvensidentitet på 80%, 85 %, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% i forhold til sekvensen som er

30 fremstilt i SEQ ID NO: 7 eller et funksjonelt fragment derav.

6. IL-18-bindende protein for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 5, hvor individet som skal behandles tilhører en gruppe individer som har blitt diagnostisert å ha forhøyede nivåer av fritt IL-18 og/eller et unormalt forhold på fritt IL-18/IL-18BP i

3041864

3

kroppsprøver, spesielt i kroppsvæsker valgt fra gruppen bestående av sirkulasjonsvæsker av typen bronkoalveolær skyllevæske (BALF), sekresjonsvæsker, biopsivev og homogenisert vev, spesielt serum, plasma, urin, tårer, spytt, galle, svette, utånding, ekspirasjon, sputum, bronkoalveolær væske, talgsekret, cellulær sekret, kjertelsekret, slimhinnesekret og vevssekret

5 sammenlignet med nivåene i kroppsvæskene til et sunt individ.

7. Diagnosesett for påvisning av fritt IL-18, omfattende IL-18-bindende protein som fangermolekyl, hvilket fangermolekyl fanger fritt IL-18 og et andre molekyl som deteksjonsmolekyl, hvilket deteksjonsmolekyl spesifikt binder mot IL-18, hvor

10 deteksjonsmolekylet er et merket antigen, antistoff eller sekundært reagens for deteksjon som binder seg til andre steder av IL-18 enn fangermolekylet.

8. Diagnosesett ifølge krav 7, hvor det IL-18 bindende proteinet er humant IL-18BP (hIL-18BP).

15

9. Diagnosesett ifølge krav 7 eller 8, hvor IL-18BP er IL-18BP som har en sekvensidentitet på 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% til sekvensen fremstilt i SEKV ID NR: 7 eller et funksjonelt fragment derav.

20 10. Diagnosesett ifølge et hvilket som helst av kravene 7-9 som kan anvendes i en fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 2.