



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3164414 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/24 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.07.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.04.01
(86)	European Application Nr.	15731976.5
(86)	European Filing Date	2015.07.01
(87)	The European Application's Publication Date	2017.05.10
(30)	Priority	2014.07.02, EP, 14175361
(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	Calypso Biotech SA, Chemin des Aulx, 14, 1228 Plan-les-Ouates, Sveits
(72)	Inventor	VICARI, Alain, 32 La Ruelle, 74160 Neydens, Frankrike LEGER, Olivier, 603 Route des Luches, 74800 Saint-Sixt, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTIBODIES TO IL-15
(56)	References Cited:	WO-A2-2004/076620 VILLADSEN L S ET AL: "Resolution of psoriasis upon blockade of IL-15 biological activity in a xenograft mouse model", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION, US, vol. 112, no. 10, 1 November 2003 (2003-11-01), pages 1571-1580, XP002293185, ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI200318986 cited in the application STONIER S W ET AL: "Trans-presentation: A novel mechanism regulating IL-15 delivery and responses", IMMUNOLOGY LETTERS, ELSEVIER BV, NL, vol. 127, no. 2, 4 January 2010 (2010-01-04), pages 85-92, XP026806376, ISSN: 0165-2478 [retrieved on 2009-10-07] cited in the application FEHNIGER T A ET AL: "Interleukin 15: biology and relevance to human disease", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 97, no. 1, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 14-32, XP002902996, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD.V97.1.14 cited in the application

DK FINCH ET AL: "Identification of a potent anti-IL-15 antibody with opposing mechanisms of action in vitro and in vivo", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 162, no. 2, 14 December 2010 (2010-12-14), pages 480-490, XP055154090, ISSN: 0007-1188, DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01061.x cited in the application

BERNARD J ET AL: "Identification of an interleukin-15alpha receptor-binding site on human interleukin-15", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US, vol. 279, no. 23, 4 June 2004 (2004-06-04), pages 24313-24322, XP002286785, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M312458200 cited in the application

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. Isolert antistoff som binder IL-15 omfattende:
 - (1) en tungkjede variabel region av SEQ ID NO: 5 eller en variant av SEQ ID NO: 5 hvor nevnte variant av SEQ ID NO: 5 har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 5 bortsett fra at 1, 2, 3 eller 4 aminosyrer av nevnte sekvens er skiftet ut med en annen aminosyre valgt blant de følgende:
 - (i) VH RH3 er skiftet ut med glutamin (Q), og/eller VH MH5 er skiftet ut med valin (V), og/eller VH AH6 er skiftet ut med glutaminsyre (E), og/eller VH AH49 er skiftet ut med serin (S) og/eller
 - (ii) VH DH61 er skiftet ut med en glutaminsyre (E), og/eller VH SH62 er skiftet ut med treonin (T), og/eller
 - (iii) VH MH98 er skiftet ut med leucin (L), fenylalanin (F), isoleucin (I) eller alanin (A) og/eller VH WH100C er skiftet ut med tyrosin (Y), fenylalanin (F), eller alanin (A), og/eller VH MH100E er skiftet ut med leucin (L), fenylalanin (F), eller isoleucin (I), og
 - (2) en lettkjede variabel region av SEQ ID NO: 24, eller et antigenbindende fragment derav, og hvor posisjonene av de utskiftede aminosyrer er uttrykt i henhold til Kabat nummereringssystemet.
2. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 1, omfattende:
 - (1) en tungkjede variabel region av aminosyresekvens av SEQ ID NO: 5 bortsett fra at:
 - (i) VH RH3 er skiftet ut med glutamin (Q), og/eller VH MH5 er skiftet ut med valin (V), og/eller VH AH6 er skiftet ut med glutaminsyre (E), og/eller
 - (ii) VH SH62 er skiftet ut med treonin (T), og/eller
 - (iii) VH WH100C er skiftet ut med tyrosin (Y), og
 - (2) en lettkjede variabel region av aminosyresekvens av SEQ ID NO: 24.
3. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 1 eller 2, omfattende:
 - (1) en tungkjede variabel region valgt fra: SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 21, og SEQ ID NO: 5, og
 - (2) en lettkjede variabel region av SEQ ID NO: 24.

4. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, omfattende en tungkjede variabel region av SEQ ID NO: 6 og en lett kjede variabel region av SEQ ID NO: 24.
5. Isolert antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 som er et humanisert antistoff.
6. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, som inhiberer IL-15-aktivitet så som IL-15-indusert proliferasjon og/eller overlevelse av Kit 225 eller M-07e cellelinjer.
7. Isolert nukleinsyremolekyl som koder for et antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6.
8. Vertscelle omfattende en rekombinant ekspresjonsvektor omfattende et nukleinsyremolekyl ifølge krav 7.
9. Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff eller antigenbindende fragment derav i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 6 omfattende å dyrke en vertscelle transformert med en ekspresjonsvektor omfattende en nukleinsyresekvens som koder for nevnte antistoff eller fragment derav under forhold som er tilstrekkelige til å promotere ekspresjon av nevnte antistoff eller fragment derav.
10. Farmasøytisk sammensetning omfattende et eller flere av: (i) et antistoff som binder til IL-15 eller antigenbindende fragment derav i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 6, (ii) en nukleinsyre i henhold til krav 7, (iii) en rekombinant ekspresjonsvektor omfattende nevnte nukleinsyre under (ii), og/eller (iv) en vertscelle i henhold til krav 8, og minst et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel.
11. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 ytterligere omfattende et samvirkemiddel som er anvendelig ved forebygging og/eller behandling av en autoimmun sykdom og/eller inflammatorisk lidelse, en sykdom, transplantat-avstøtning, metabolsk tilstand og/eller infeksjonsdyktig sykdom forårsaket av parasittiske, virale eller bakterielle patogener, eller en forbindelse som svekker intestinal inflammasjon og/eller som beskytter intestinal mukosa, og/eller som

senker immunreaktiviteten av gluten-peptider, og/eller som modifiserer tarm-mikrobiota.

12. Antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av
5 kravene 1 til 6 for anvendelse som et medikament.

13. Antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av
kravene 1 til 6 for anvendelse ved forebygging og/eller behandling av en IL-15-
relatert sykdom eller lidelse.

10

14. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse ifølge krav 13
hvor den IL-15-relaterte sykdom eller lidelse er valgt fra en autoimmun sykdom, en
inflammatorisk lidelse, en sykdom, en metabolsk tilstand og/eller en infeksjons-
dyktig sykdom forårsaket av parasittiske, virale eller bakterielle patogener.

15

15. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse ifølge krav 13
eller 14 hvor den IL-15-relaterte sykdom eller lidelse er valgt fra reumatoid artritt,
psoriasis, cøliaki så som refraktorisk cøliaki, sarkoidose, inflammatorisk
tarmsykdom, hepatitt C-induserte leversykdommer, multippel sklerose, auto-
20 immun hepatitt, primær biliær cirrhose, skleroserende cholangitt, biliær atresia,
alopecia areata, transplantat-avstøtning, inflammatoriske sykdommer i
sentralnervesystemet og eosinofil øsofagitt.

16. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse ifølge krav 13,
25 hvor den IL-15-relaterte sykdom eller lidelse er valgt fra cøliaki så som refraktorisk
cøliaki, eosinofil øsofagitt, autoimmun hepatitt, Alzheimers sykdom, virale
infeksjoner og Hantaan virale infeksjoner.

17. Antistoff eller antigenbindende fragment derav for anvendelse ifølge et
30 hvilket som helst av kravene 13 til 16, hvor nevnte antistoff eller antigenbindende
fragment derav skal administreres i kombinasjon med et samvirkende middel som
er anvendelig ved forebygging og/eller behandling av en autoimmun sykdom
og/eller inflammatorisk lidelse, en sykdom, transplantat-avstøtning, metabolsk
tilstand og/eller en infeksjonsdyktig sykdom forårsaket av parasittiske, virale eller
35 bakterielle patogener, eller en forbindelse som senker intestinal inflammasjon,
og/eller som beskytter intestinal mukosa, og/eller som senker immunreaktiviteten
av gluten-peptider, og/eller som modifiserer tarm-mikrobiota.

18. *Ex vivo* fremgangsmåte for påvisning av tilstedeværelsen og/eller konsentrasjonen av IL-15-protein i en biologisk prøve omfattende trinnene:

- (i) å fremskaffe en biologisk prøve fra et individ,
- 5 (ii) å reagere nevnte biologiske prøve med minst et antistoff eller antigen-bindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, under betingelser som er tilstrekkelige for binding av IL-15-protein som er til stede i nevnte biologiske prøve til nevnte minst ene antistoff eller fragment derav via antigen-antistoff-interaksjoner; og
- 10 (iii) å detektere et signal som er proporsjonalt med nivået av antigen-antistoff-kompleks dannet i trinn (ii),

hvor intensiteten av signalet korrelerer med konsentrasjonen av IL-15-protein i den biologiske prøven.