



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3177307 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/00 (2006.01)

C07K 14/55 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.09.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.07.17
(86)	European Application Nr.	15750560.3
(86)	European Filing Date	2015.08.05
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.14
(30)	Priority	2014.08.06, US, 201462033726 P
(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
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	The University of Miami, 1951 NW 7th Avenue Suite 110, Miami, Florida 33136, USA
(72)	Inventor	MALEK, Thomas, 281 Palm Avenue, Miami Beach, Florida 33139, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	INTERLEUKIN-2/INTERLEUKIN-2 RECEPTOR ALPHA FUSION PROTEINS AND METHODS OF USE
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/023752, WO-A2-2011/123683, ROBERT J MELDER ET AL: "Pharmacokinetics and in vitro and in vivo anti-tumor response of an interleukin-2-human serum albumin fusion protein in mice", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 54, no. 6, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 535 - 547, XP019333132, ISSN: 1432-0851, DOI: 10.1007/S00262-004-0624-7 STOKLASEK T A ET AL: "Combined IL-15/IL-15Ralpha immunotherapy maximizes IL-15 activity in vivo", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 177, no. 9, 1 November 2006 (2006-11-01), pages 6072 - 6080, XP002521797, ISSN: 0022-1767 WILKINSON IAN R ET AL: "A ligand-receptor fusion of growth hormone forms a dimer and is a potent long-acting agonist", NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 13, no. 9, 1 September 2007 (2007-09-01), pages 1108 - 1113, XP009089546, ISSN: 1078-8956 THOMAS R. MALEK ET AL: "Interleukin-2 Receptor Signaling: At the Interface between Tolerance and Immunity", IMMUNITY., vol. 33, no. 2, 1 August 2010 (2010-08-01), US, pages 153 - 165, XP055226773, ISSN: 1074-7613, DOI: 10.1016/j.immuni.2010.08.004 JOHN PUSKAS ET AL: "Development of an attenuated interleukin-2 fusion protein that can be activated by tumour-expressed proteases", IMMUNOLOGY, vol. 133, no. 2, 23 June 2011 (2011-06-23), pages 206 - 220, XP055073392, ISSN: 0019-2805, DOI: 10.1111/j.1365-2567.2011.03428.x

TIMOTHY MILLINGTON ET AL: "Effects of an agonist interleukin-2/Fc fusion protein, a mutant antagonist interleukin-15/Fc fusion protein, and sirolimus on cardiac allograft survival in non-human primates", JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION, vol. 31, no. 4, 1 April 2012 (2012-04-01), US, pages 427 - 435, XP055226781, ISSN: 1053-2498, DOI: 10.1016/j.healun.2012.01.864

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/>

3177307

1

Patentkrav

1. Fusjonsprotein omfattende:

(a) et første polypeptid omfattende Interleukin-2 (IL-2); hvor det første polypeptidet har minst 70% sekvensidentitet med SEKV. ID NR.: 2; og

5 (b) et andre polypeptid, fusjonert i ramme med det første polypeptidet av en linker, hvor linkeren er sekvensen angitt i SEKV. ID NR.: 13 og hvor det andre polypeptidet omfatter et ekstracellulært domene av Interleukin-2-reseptor-alfa (IL-2R α), hvor det andre polypeptidet har minst 70% sekvensidentitet med SEKV. ID NR.: 7; som har biologisk aktivitet til det ekstracellulære IL-2R α -domenet;

10 hvor fusjonsproteinet har en økt IL-2 aktivitet sammenliknet med nativ IL-2; eller hvor fusjonsproteinet har en økt vedvarende IL-2-stimulering av IL-2R-bærende lymfocytter *in vivo* sammenliknet med nativ IL-2.

2. Fusjonsprotein ifølge krav 1, hvor det første polypeptidet omfattende IL-2 har minst 75%, minst

15 85%, minst 90%, minst 95%, minst 99% eller 100% sekvensidentitet med SEKV. ID NR.: 2.

3. Fusjonsprotein ifølge krav 1 eller krav 2, hvor det andre polypeptidet omfattende det ekstracellulære domenet av IL-2R α har minst 75%, minst 85%, minst 90%, minst 95%, minst 99% eller 100% sekvensidentitet med SEKV. ID NR.: 7.

20

4. Fusjonsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, omfattende

(a) aminosyresekvensen i en hvilken som helst av SEKV. ID NR.: 26, 27, 36, 37, 57 eller 59; eller

25 (b) en sekvens med minst 80%, 85%, 90% eller 95% sekvensidentitet med en hvilken som helst av SEKV. ID NR.: 26, 27, 36, 57 eller 59.

5. Fusjonsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor fusjonsproteinet omfatter:

(a) aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.: 62; eller

(b) en sekvens med minst 80%, 85%, 90% eller 95% sekvensidentitet med SEKV. ID NR.: 62.

30

6. Polynukleotid omfattende en nukleotidsekvens som koder for fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5.

3177307

2

7. Vertscelle omfattende polynukleotidet ifølge krav 6, hvor vertscellen eventuelt er en CHO-celle eller en COS-celle.

5 8. Fremgangsmåte ved fremstilling av fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor fremgangsmåten omfatter å uttrykke polynukleotidet som koder for fusjonsproteinet i vertscellen ifølge krav 7 og utvinne fusjonsproteinet som således frembringes.

9. Fusjonsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 for bruk ved reduksjon av immunresponsen hos et individ med behov for dette.

10

10. Fusjonsprotein for bruk ifølge krav 9, hvor individet har en autoimmun sykdom; eventuelt hvor den autoimmune sykdommen er valgt fra gruppen bestående av diabetes type 1, multipel sklerose, revmatoid artritt, cøliaki, systemisk lupus erythematosus, juvenil idiopatisk artritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt eller systemisk sklerose, graft versus vert-sykdom, psoriasis, alopecia areata og HCV-indusert vaskulitt.

15

11. Fusjonsprotein for bruk ifølge krav 9 eller krav 10, hvor en terapeutisk virksam mengde av fusjonsproteinet omfatter 10^3 til 10^6 IU IL-2 aktivitet per voksen eller $10^4 \pm 100$ ganger IL-2-aktivitet per voksen.

20

12. Fusjonsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 for bruk ved forbedring av immunogenisiteten til en vaksine hos et individ med behov for dette eller overvinne en undertrykket immunrespons på en vaksine hos et individ med behov for dette.

25

13. Fusjonsprotein for bruk ifølge krav 12, hvor fusjonsproteinet og vaksinen skal administreres samtidig.

14. Fusjonsprotein for bruk ifølge krav 12, hvor fusjonsproteinet og vaksinen skal administreres sekvensielt i hvilken som helst rekkefølge.

30

15. Fusjonsprotein for bruk ifølge krav 13 eller krav 14, hvor vaksinen er en kreftvaksine.

16. Fusjonsprotein for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 12-15, hvor en terapeutisk virksam mengde av fusjonsproteinet omfatter minst 10^4 til 10^7 IU IL-2 aktivitet per voksen eller minst $10^5 \pm 10$

3177307

3

IL-2-aktivitet per voksen.

17. Fusjonsprotein for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 9-16, hvor individet er et menneske.