



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3444271 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**

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                | 2022.02.28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2021.10.06                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (86) | European Application Nr.                                             | 18177685.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2014.08.08                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2019.02.20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (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                                                                                                                                                         |
| (62) | Divided application                                                  | EP3030575, 2014.08.08                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| (73) | Proprietor                                                           | Cytune Pharma, 3 chemin Pressoir Chênaie, 44100 Nantes, Frankrike<br>Université de Paris, 85 boulevard Saint-Germain, 75006 Paris, Frankrike<br>Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 3 Avenue Victoria, 75004 Paris, Frankrike<br>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), 101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, Frankrike |
| (72) | Inventor                                                             | GEY, Alain, 22 rue Wilhem Escalier A, 75016 Paris, Frankrike<br>TARTOUR, Eric, 19 rue Debelleye, 75003 Paris, Frankrike<br>BECHARD, David, Le CourtilLieu-dit-L'Ornière, 44360 Saint-Etienne de Montluc, Frankrike                                                                                                                                  |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

---

|      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title             | <b>IL-15 AND IL-15RALPHA SUSHI DOMAIN BASED MODULOKINES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (56) | References Cited: | WO-A1-2012/175222<br>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]<br>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/>

## Patentkrav

### 1. En immuncytokin som omfatter:

- a) et konjugat, og
- b) et immunmodulerende antistoff, eller et fragment derav som er i stand til å reagere med samme antigen som dets antistoffmotstykke, direkte eller indirekte koblet ved kovalens til nevnte konjugat,

hvori konjugatet omfatter:

- (i) et polypeptid som omfatter aminosyresekvensen til interleukin-15 eller et derivat derav, hvori derivatet har en aminosyresekvens som har en prosentandel av identitet på minst 92,5 % med en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID nr:1, SEQ ID nr:2, SEQ ID nr:3, og
- (ii) et polypeptid som omfatter aminosyresekvensen til sushi-domenet til IL-15R $\alpha$  eller et derivat derav, hvori derivatet har en aminosyresekvens som har en prosentandel av identitet på minst 92 % med en aminosyresekvens valgt fra gruppe bestående av SEQ ID nr:4, SEQ ID nr:5, SEQ ID nr:6, SEQ ID nr:7, SEQ ID nr:8 og SEQ ID nr:9;

og hvori det immunmodulerende antistoffet eller fragmentet derav inhiberer en immundempende reseptor eller stimulerer en co-stimulerende reseptor.

### 2. Immuncytokin ifølge krav 1, hvori det immunmodulerende antistoffet eller fragmentet derav

- a. hemmer en immundempende reseptor og er valgt i gruppen som omfatter CTLA-4-antagonister, hemmende KIR-antagonister, BTLA-antagonister, LAG3-antagonister, HAVCR2-antagonister, ADORA2A-antagonister og PD-1-antagonister, eller
- b. stimulerer en co-stimulerende reseptor og er valgt i gruppen som omfatter CD40-agonister, CD137-agonister, CD134-agonister og TNFRSF18-agonister.

### 3. Immuncytokin ifølge krav 1 eller krav 2, hvori

- (i) nevnte interleukin 15-derivat har en aminosyresekvens som har en prosentandel av identitet på minst 96 %, fortrinnsvis på minst 98,5 % eller mer foretrukket på minst 99 % med en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID nr:1, SEQ ID nr:2, SEQ ID nr:3; og/eller
- (ii) nevnte derivat av sushi-domenet til IL-15R $\alpha$  har en aminosyresekvens som har en prosentandel av identitet på minst 96 %, eller fortrinnsvis på minst 98 % med en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID nr:4, SEQ ID nr:5, SEQ ID nr:6, SEQ ID nr:7, SEQ ID nr:8, og SEQ ID nr:9.

### 4. Immuncytokin ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori det immunmodulerende antistoffet eller fragmentet derav som hemmer en immundempende reseptor er valgt blant

- a) CTLA-4-antagonister, fortrinnsvis ipilimumab eller ticilimumab,
- b) hemmende KIR-antagonister, fortrinnsvis 1-7F9, eller
- c) PD-1-antagonister, fortrinnsvis anti-PD-1-antistoffer og anti-PD-L1-antistoffer, mer foretrukket nivolumab, Merck 3745 eller CT-01 1 (også kjent som hBAT).

### 5. Immuncytokin ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori

- a) polypeptidene i) og ii) av konjugatet er kovalent koblet i et fusjonsprotein; og
- b) nevnte konjugat og antistoff eller fragment derav er kovalent koblet i et fusjonsprotein.

**6.** Immuncytokin ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori

- (i) interleukin-15 har aminosyresekvensen til SEQ ID nr 1; og/eller
- (ii) sushi-domenet til IL-15R $\alpha$  har aminosyresekvensen til SEQ ID nr 4.

**7.** Immuncytokin ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori polypeptidet (ii) som omfatter aminosyresekvensen til sushi-domenet til IL-15R $\alpha$  eller derivater derav har aminosyresekvensen SEQ ID nr 12.

**8.** Immuncytokin ifølge krav 7, hvori konjugatet omfatter aminosyresekvensen til interleukin-15 eller derivater derav i en C-terminal posisjon i forhold til aminosyresekvensen til sushi-domenet til IL-15R $\alpha$  eller derivater derav, og hvori aminosyresekvensen til konjugatet er i en C-terminal posisjon i forhold til aminosyresekvensen til antistoffet eller fragmentet derav.

**9.** Nukleinsyre som koder for en immuncytokin som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 8.

**10.** Vektor omfattende en nukleinsyre som definert i krav 9.

**11.** Vertscelle genetisk konstruert med nukleinsyren ifølge krav 9 eller vektoren ifølge krav 10, fortrinnsvis er vertscellen en dyrecelle og mer foretrukket er vertscellen en CHO-celle.

**12.** Farmasøytisk sammensetning omfattende immuncytokinet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, nukleinsyren ifølge krav 9, eller vektoren ifølge krav 10, og valgfritt en farmasøytisk akseptabel bærer.

**13.** Immuncytokin ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, nukleinsyren ifølge krav 9, vektoren ifølge krav 10 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 12 for bruk ved behandling av kreft, valgfritt hvori kreften er en avansert kreft, fortrinnsvis et karsinom eller en lungekreft, mer foretrukket nyrecellekarsinom (RCC).

**14.** Immuncytokin ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, nukleinsyren ifølge krav 9, eller vektoren ifølge krav 10 for bruk i kombinasjon med et terapeutisk middel, fortrinnsvis et antikreftmiddel, for samtidig, separat eller sekvensiell bruk for behandling av kreft i et individ.