

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3558369 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

02.05.2025

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

26.03.2025

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
A61K 39/395 (2006 . 01)
C07K 16/24 (2006 . 01)
G01N 33/53 (2006 . 01)
A61P 19/02 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP17883800.9

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

21.12.2017

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

30.10.2019

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

21.12.2017 PCT/US2017067917

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

21.12.2016 US US201662437143 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Cephalon LLC , 145 Brandywine Parkway , West Chester, PA 19380 , (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• LAINE, David Jose Simon , Teva Pharmaceutical Australia Pty Ltd., 37 Epping Road , , Macquarie Park NSW 2113 , (AU)

2• POLLARD, Matthew , 60 Summerland Place , Pullenvale QLD 4069 , (AU)

3• DOYLE, Anthony Gerard , Teva Pharmaceuticals Austrakia Pty Ltd., 37 Epping Road , , Macquarie Park NSW 2113 , (AU)

4• POULTON, Lynn Dorothy , Teva Pharmaceutical Australia Pty Ltd., 37 Epping Road , Macquarie Park NSW 2113 , (AU)

5• CLARKE, Adam William , Teva Pharmaceutical Australia Pty Ltd., 37 Epping Road , , Macquarie Park NSW 2113 , (AU)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Zacco Sweden AB , 11485 Stockholm , (SE)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**SPESIFISESTI IHMISEN IL-15: EEN SITOUTUVIA VASTA-AINEITA JA NIIDEN KÄYTTÖTAPOJA
ANTIBODIES THAT SPECIFICALLY BIND TO HUMAN IL-15 AND USES THEREOF**

Patenttivaatimukset

1. Vasta-aine, joka käsittää raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 1 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 2 mukaisen aminohapposekvenssin, ja joka käsittää HCDR1:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 16 mukaisen aminohapposekvenssin, HCDR2:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 17 mukaisen aminohapposekvenssin, HCDR3:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 20 mukaisen aminohapposekvenssin, LCDR1:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 25 mukaisen aminohapposekvenssin, LCDR2:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 28 mukaisen aminohapposekvenssin, ja LCDR3:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 29 mukaisen aminohapposekvenssin, jolloin vasta-aine sitoutuu spesifisesti ihmisen IL-15:een.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen vasta-aine, jolloin vasta-aine käsittää HCDR2:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 18 mukaisen aminohapposekvenssin.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen vasta-aine, jolloin vasta-aine käsittää
- (a) LCDR1:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 26 mukaisen aminohapposekvenssin, ja LCDR3:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 30 mukaisen aminohapposekvenssin, jolloin valinnaisesti vasta-aine käsittää raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 4 mukaisen aminohapposekvenssin, ja jolloin valinnaisesti vasta-aine käsittää kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 5 mukaisen aminohapposekvenssin, ja/tai jolloin valinnaisesti vasta-aine käsittää kevytketjun, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 6 mukaisen aminohapposekvenssin
 - (b) LCDR1:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 27 mukaisen aminohapposekvenssin, ja LCDR3:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 31 mukaisen aminohapposekvenssin, jolloin valinnaisesti vasta-aine käsittää raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 454 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 8 mukaisen aminohapposekvenssin, ja/tai

jolloin valinnaisesti vasta-aine käsittää kevytketjun, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 9 mukaisen aminohapposekvenssin

(c) LCDR1:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 26 mukaisen aminohapposekvenssin, ja LCDR3:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 31 mukaisen aminohapposekvenssin, jolloin valinnaisesti vasta-aine käsittää raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 4 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 455 mukaisen aminohapposekvenssin, ja/tai jolloin valinnaisesti vasta-aine käsittää kevytketjun, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 456 mukaisen aminohapposekvenssin

(d) LCDR1:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 27 mukaisen aminohapposekvenssin, ja LCDR3:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 30 mukaisen aminohapposekvenssin, jolloin valinnaisesti vasta-aine käsittää raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 4 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 457 mukaisen aminohapposekvenssin, ja/tai jolloin valinnaisesti vasta-aine käsittää kevytketjun, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 458 mukaisen aminohapposekvenssin, tai

(e) LCDR1:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 27 mukaisen aminohapposekvenssin, ja LCDR3:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 519 mukaisen aminohapposekvenssin, jolloin valinnaisesti vasta-aine käsittää raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 4 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 459 mukaisen aminohapposekvenssin, ja jolloin valinnaisesti vasta-aine käsittää kevytketjun, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 460 mukaisen aminohapposekvenssin.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen vasta-aine, jolloin vasta-aine käsittää HCDR2:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 19 mukaisen aminohapposekvenssin, LCDR1:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 27 mukaisen aminohapposekvenssin, LCDR3:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 31 mukaisen aminohapposekvenssin, ja raskasketjun FR3:n, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 14 mukaisen aminohapposekvenssin.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen vasta-aine, jolloin vasta-aine käsittää raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 7 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin
5 SEQ ID NO: 8 mukaisen aminohapposekvenssin, jolloin valinnaisesti vasta-aine käsittää kevytketjun, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 9 mukaisen aminohapposekvenssin.

6. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen vasta-aine, jolloin vasta-aine käsittää

10 (a) raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 4 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 5 mukaisen aminohapposekvenssin

(b) raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 454 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka
15 käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 8 mukaisen aminohapposekvenssin

(c) raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 4 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 455 mukaisen aminohapposekvenssin; tai

(d) raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 4
20 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 459 mukaisen aminohapposekvenssin.

7. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen vasta-aine, jolloin vasta-aine käsittää

25 (a) raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:4 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:8 mukaisen aminohapposekvenssin

(b) raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:4 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:505 mukaisen aminohapposekvenssin

30 (c) raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:4 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:509 mukaisen aminohapposekvenssin

(d) raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:4 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:510 mukaisen aminohapposekvenssin

(e) raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:454 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:455 mukaisen aminohapposekvenssin

(f) raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:454 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:505 mukaisen aminohapposekvenssin

(g) raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:454 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:506 mukaisen aminohapposekvenssin

(h) raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:454 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:5 mukaisen aminohapposekvenssin

(i) raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:454 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:509 mukaisen aminohapposekvenssin, tai

(j) raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:454 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:510 mukaisen aminohapposekvenssin.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1–7 mukainen vasta-aine, jolloin kyseinen vasta-aine käsittää IgG-vakiodomeenin, jolloin valinnaisesti vasta-aine käsittää

(a) IgG4-vakiodomeenin, jolloin valinnaisesti IgG4-vakiodomeeni käsittää aminohapposekvenssin, joka valitaan ryhmästä, jonka muodostavat SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50 ja SEQ ID NO: 51

(b) IgG1-vakiodomeenin, jolloin valinnaisesti IgG1-vakiodomeeni käsittää aminohapposekvenssin, joka valitaan ryhmästä, jonka muodostavat SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38 ja SEQ ID NO: 39; tai

(c) IgG2-vakiodomeenin, jolloin valinnaisesti IgG2-vakiodomeeni käsittää aminohapposekvenssin, joka valitaan ryhmästä, jonka muodostavat SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42 ja SEQ ID NO: 43.

- 5 **9.** Jonkin patenttivaatimuksen 1–8 mukainen vasta-aine, jossa
- (i) vasta-aine estää luonnollisten tappaja (NK) -solujen lisääntymistä IC_{50} -arvolla, joka on noin 0,1 pM – noin 900 pM NK-solujen lisääntymismäärityksessä, jolloin valinnaisesti
- vasta-aine estää NK-solujen lisääntymistä IC_{50} -arvolla, joka on noin 1 pM – noin
- 10 60 pM NK-solujen lisääntymismäärityksessä, ja/tai
- vasta-aine estää NK-solujen lisääntymistä IC_{50} -arvolla, joka on noin 5 pM – noin 35 pM NK-solujen lisääntymismäärityksessä, ja/tai
- (ii) vasta-aine kykenee neutraloimaan IL-15:n.
- 15 **10.** Jonkin patenttivaatimuksen 1–9 mukainen vasta-aine, jolloin vasta-aineella on ihmisen IL-15:tä kohtaan affiniteettia, joka sisältää hajoamisvakion (KD), joka on alle noin $1,8 \times 10^{-9}$ M määritettynä pintaplasmoniresonanssilla, tai jolloin hajoamisvakio (KD) on alle 1×10^{-9} M.
- 20 **11.** Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen vasta-aine, jossa raskasketjun vaihteleva alue käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 4 mukaisen aminohapposekvenssin ja/tai jossa kevytketjun vaihteleva alue käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 5 mukaisen aminohapposekvenssin.
- 25 **12.** Patenttivaatimuksen 11 mukainen vasta-aine, jolloin vasta-aine
- (i) käsittää kevytketjun, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:6 mukaisen aminohapposekvenssin, tai
- (ii) käsittää lisäksi raskasketjun vakioalueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:49 mukaisen aminohapposekvenssin, tai
- 30 (iii) käsittää lisäksi raskasketjun vakioalueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:49 mukaisen aminohapposekvenssin, ja jolloin vasta-aine käsittää kevytketjun, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:6 mukaisen aminohapposekvenssin.

13. Patenttivaatimuksen 11 tai 12 mukainen vasta-aine, jossa raskasketjun vaihteleva alue käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 4 mukaisen aminohapposekvenssin ja jossa kevytketjun vaihteleva alue käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 5 mukaisen aminohapposekvenssin.

14. Koostumus, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1–13 mukaista vasta-ainetta ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta tai apuainetta.

15. Jonkin patenttivaatimuksen 1–13 mukainen vasta-aine käytettäväksi hoidettaessa keliakiaa, refraktaarista keliakiaa, nivelreumaa, psoriaasia, tulehduksellista suolistosairautta, tyypin 1 diabetesta, alopecia areataa, T-soluperäistä suurten granulaaristen lymfosyyttien leukemiaa, autoimmuunisairautta, autoimmuunisairautta, jossa IL-15:n säätelyssä on häiriö, tulehdussairautta tai tulehdushäiriötä tai tulehdussairautta tai tulehdushäiriötä, jossa IL-15:n säätelyssä on häiriö.

16. *In vitro* -menetelmä IL-15:n tai IL-15:n ja IL-15-reseptori alfan kompleksin havaitsemiseksi potilaasta eristetyistä kudospäätteistä, mikä käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1–13 mukaisen vasta-aineen saattamisen kosketuksiin tutkittavasta eristetyn kudospäätteen kanssa, jolloin muodostuu vasta-aine-IL-15, joka on kompleksoitunut IL-15-reseptori alfan kanssa, ja kompleksin havaitsemisen kudospäätteestä.

17. Transformoitu solu, joka ilmentää jonkin patenttivaatimuksen 1–13 mukaista vasta-ainetta.

18. Menetelmä ihmisen IL-15:een spesifisesti sitoutuvan vasta-aineen tuottamiseksi, jolloin IL-15 on kompleksoitunut IL-15R α :n kanssa, mikä käsittää patenttivaatimuksen 17 mukaisen solun viljelyn.

19. Polynukleotidi, joka käsittää nukleiinihapposekvenssin, joka koodittaa vasta-aineen vaihtelevaa raskasketjua, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:n: 1 mukaisen

aminohapposekvenssin, ja/tai joka koodittaa vasta-aineen vaihtelevaa kevytketjua, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 2 mukaisen aminohapposekvenssin.

20. Vektori, joka käsittää patenttivaatimuksen 19 mukaisen polynukleotidin.

5

21. Solu, (i) joka on transfektoitu patenttivaatimuksen 20 mukaisella vektorilla tai (ii) joka käsittää polynukleotidin, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1–13 mukaista vasta-aineen vaihtelevaa raskasketjua koodittavan nukleiinihapon, ja polynukleotidin, joka käsittää vasta-aineen vaihtelevaa kevytketjua koodittavan nukleiinihapon.