



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3204417 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2020.12.14

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.07.22

(86) European Application Nr. 15778310.1

(86) European Filing Date 2015.10.09

(87) The European Application's Publication Date 2017.08.16

(30) Priority 2014.10.10, US, 201462062323 P
2015.02.20, US, 201562118549 P
2015.03.16, US, 201562133597 P
2015.07.06, US, 201562188881 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

(73) Proprietor Innate Pharma, 117, Avenue de Luminy, 13009 Marseille, Frankrike

(72) Inventor PERROT, Ivan, 10 boulevard Théodore Aubanel, F-13830 Roquefort La Bedoule, Frankrike
PATUREL, Carine, 411 allée du Bois, F-69280 Marcy l'Etoile, Frankrike
GAUTHIER, Laurent, Résidence la Sarette Bât 830 chemin du Lancier, F-13008 Marseille, Frankrike

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **CD73 BLOCKADE**

(56) References
Cited:

FLOCKE K ET AL: "MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST 5'-NUCLEOTIDASE FROM A HUMAN PANCREATIC TUMOR CELL LINE: THEIR CHARACTERIZATION AND INHIBITORY CAPACITY ON TUMOR CELL ADHESION TO FIBRONECTIN SUBSTRATUM", EUROPEAN JOURNAL OF CELL BIOLOGY, WISSENSCHAFLICHE VERLAGSGESELLSCHAFT, STUTTGART, DE, vol. 58, no. 1, 1 June 1992 (1992-06-01), pages 62-70, XP009033209, ISSN: 0171-9335

FLOCKE K ET AL: "Isolation and characterization of 5'-nucleotidase of a human pancreatic tumor cell line", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. PROTEIN STRUCTURE AND MOLECULAR ENZYMOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM; NL, vol. 1076, no. 2, 29 January 1991 (1991-01-29), pages 273-281, XP023579873, ISSN: 0167-4838, DOI: 10.1016/0167-4838(91)90278-8 [retrieved on 1991-01-29]

R. SADEJ ET AL: "Ecto-5'-Nucleotidase (eN, CD73) is Coexpressed with Metastasis Promoting Antigens in Human Melanoma Cells", NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS. vol. 25, no. 9-11, 1 June 2006 (2006-06-01), pages 1119-1123, XP055241948, US ISSN: 1525 - 7770, DOI: 10.1080/1525777060089 4188

SEBASTIAN FM HÄUSLER ET AL: "Anti -CD39 and anti-CD73 antibodies A1 and 7G2 improve targeted therapy in ovarian cancer by blocking adenosine -dependent immune evasion", AM J TRANSL RES, vol. 6, no. 2, 15 January 2014 (2014 -01-15), pages 129-139, XP055240896, L. AIRAS: "Differential Regulation and Function of CD73, a Glycosyl-Phosphatidylinositol-linked 70-kD Adhesion Molecule, on Lymphocytes and Endothelial Cells", THE JOURNAL OF CELL BIOLOGY : JCB, vol. 136, no. 2, 27 January 1997 (1997-01-27), pages 421 -431, XP055242069, US ISSN: 0021 -9525, DOI: 10.1083/jcb.136.2.421

GURD J W ET AL: "Distribution of liver plasma membrane 5' nucleotidase as indicated by its reaction with anti -plasma membrane serum", ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, ACADEMIC PRESS, US, vol. 164, no. 1, 1 September 1974 (1974 -09-01), pages 305-311, XP024757974, ISSN: 0003-9861, DOI: 10.1016/0003-9861(74)90035-6 [retrieved on 1974-09-01]

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. Et isolert antistoff som spesifikt binder et humant CD73-polypeptid på overflaten av en
5 celle og som er i stand til å nøytralisere 5'-ektonukleotidaseaktiviteten derav, hvor
antistoffet ikke induserer internaliseringen av antistoff-CD73-komplekset, og hvor
antistoffet er valgt fra gruppen som består av:

10 (a) monoklonalt antistoff som omfatter (i) en tungkjede som omfatter CDR 1, 2 og
3 av tungkjede-variable-regionen av SEQ ID NO: 3 og (ii) en lettkjede som
omfatter CDR 1, 2 og 3 av lettkjede-variabel-regionen av SEQ ID NO: 4;

(b) monoklonalt antistoff som omfatter (i) en tungkjede som omfatter CDR 1, 2 og
3 av tungkjede-variable-regionen av SEQ ID NO: 21 og (ii) en lettkjede som
omfatter CDR 1, 2 og 3 av lettkjede-variabel-regionen av SEQ ID NO: 22;

15 (c) monoklonalt antistoff som omfatter (i) en tungkjede som omfatter CDR 1, 2 og
3 av tungkjede-variable-regionen av SEQ ID NO: 28 og (ii) en lettkjede som
omfatter CDR 1, 2 og 3 av lettkjede-variabel-regionen av SEQ ID NO: 29; og

(d) monoklonalt antistoff som omfatter (i) en tungkjede som omfatter CDR 1, 2 og
3 av tungkjede-variable-regionen av SEQ ID NO: 36 og (ii) en lettkjede som
omfatter CDR 1, 2 og 3 av lettkjede-variabel-regionen av SEQ ID NO: 37;

20 hvor nummerering av CDR-er er i henhold til Kabat.

2. Det isolerte antistoffet ifølge krav 1, hvor antistoffet binder en CD73-polypeptid-dimer
på en bivalent måte.

25 3. Det isolerte antistoffet ifølge krav 1 eller 2, hvor antistoffet mangler binding, via et Fc-
domene, til de humane CD16A-, CD16B-, CD32A-, CD32B- og CD64-polypeptidene.

30 4. Det isolerte antistoffet ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvor
antistoffet virker som en allosterisk inhibitor av et humant CD73-polypeptid uttrykt av en
celle.

5. Det isolerte antistoffet ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvor
antistoffet er i stand til å nøytralisere 5'-ektonukleotidaseaktiviteten av et løselig humant
CD73-polypeptid.

6. Det isolerte antistoffet ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvor antistoffet er **karakterisert av** en EC₅₀ for nøytralisering av 5'-ektonukleotidaseaktivitet av cellulær CD73 på ikke mer enn 1 µg/ml, hvor nøytralisering av den enzymatiske aktiviteten av CD73 bestemmes ved å vurdere nøytralisering av 5'-
5 ektonukleotidaseaktivitet i MDA-MB-231-celler ved å kvantifisere hydrolyse av AMP til adenosin.
7. Det isolerte antistoffet ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvor antistoffet binder til et CD73-polypeptid som er bundet til substratet adenosin 5'-(α,β-
10 metylen)difosfat (APCP) eller AMP.
8. Det isolerte antistoffet ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvor antistoffet er i stand til å nøytralisere 5'-ektonukleotidaseaktiviteten av et løselig humant dimer CD73-polypeptid når antistoffet tilveiebringes i et 10 ganger eller større molart
15 overskudd til CD73-polypeptiddimer.
9. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvor antistoffet omfatter en tungkjede som omfatter CDR 1, 2 og 3 av tungkjede-variabel-regionen av SEQ ID NO: 36 og en lettkjede som omfatter CDR 1, 2 og 3 av lettkjede-variabel-
20 regionen av SEQ ID NO: 37; hvor nummerering av CDR er i henhold til Kabat.
10. Det isolerte antistoffet ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvor antistoffet er et IgG4-antistoff eller et antistoff som har et Fc-domene som er modifisert for å redusere binding mellom Fc-domenet og en Fcγ-reseptor.
25
11. Det isolerte antistoffet ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvor antistoffet er et Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, et diabody, enkeltkjede-antistoffragment eller et multispesifikt antistoff som omfatter flere forskjellige antistoffragmenter.
- 30 12. En farmasøytisk sammensetning som omfatter et antistoff ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte kravene, og en farmasøytisk akseptabel bærer.
13. En nukleinsyre som koder for en tung- og lettkjede av et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, eller et hybridom eller en rekombinant vertscelle som
35 produserer antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11.
14. Et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 eller en sammensetning ifølge krav 12, for bruk ved behandling av kreft.

15. Antistoffet for bruk ifølge krav 14, hvor kreften er leukemi, blærekreft, gliom, glioblastom, eggstokkreft, melanom, prostatakreft, skjoldbruskkreft, spiserørskreft eller brystkreft.