



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3383916 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

**C07K 16/28 (2006.01)**

**A61P 35/00 (2006.01)**

**G01N 33/53 (2006.01)**

**A61K 39/00 (2006.01)**

**C07K 16/40 (2006.01)**

**G01N 33/574 (2006.01)**

**A61K 39/395 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2022.07.04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2022.02.23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 18733153.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2018.01.23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2018.10.10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (30) | Priority                                                                   | 2017.01.24, WO, PCT/CN17/072445                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | A ; AT; BE; BG; CH; CY; CZ; DE; DK; EE; ES; FI; FR; GB; GR; HR; HU; IE; IS; IT;<br>LI; LT; LU; LV; MC; MK; MT; NL; NO; PL; PT; RO; RS; SE; SI; SK; SM; TR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| (73) | Proprietor                                                                 | I-Mab Biopharma US Limited, 9801 Washingtonian Blvd, Suite 710, Gaithersburg,<br>MD 20878, USA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (72) | Inventor                                                                   | WANG, Zhengyi, Suite 802, West Tower Omni Vision Tech Park 88 Shangke Road<br>Pudong New District, Shanghai 201210, Kina<br>FANG, Lei, Suite 802, West Tower Omni Vision Tech Park 88 Shangke Road<br>Pudong New District, Shanghai 201210, Kina<br>GUO, Bingshi, Suite 802, West Tower Omni Vision Tech Park 88 Shangke Road<br>Pudong New District, Shanghai 201210, Kina<br>ZANG, Jingwu, Suite 802, West Tower Omni Vision Tech Park 88 Shangke Road<br>Pudong New District, Shanghai 201210, Kina |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

(54) Title **ANTI-CD73 ANTIBODIES AND USES THEREOF**

(56) References

Cited:

WO-A1-2016/075099, WO-A1-2016/131950, WO-A2-2016/081748, WO-A1-2016/055609,  
WO-A1-2016/075176, WO-A2-2016/081746  
LUCA ANTONIOLI ET AL: "Anti-CD73 in Cancer Immunotherapy: Awakening New  
Opportunities", TRENDS IN CANCER, vol. 2, no. 2, February 2016 (2016-02), pages 95-109,  
XP055529454, US ISSN: 2405-8033, DOI: 10.1016/j.trecan.2016.01.003  
ANTONIOLI, L. et al.: "Anti-CD73 in Cancer Immunotherapy: Awakening New Opportunities",  
TRENDS IN CANCER, vol. 2, no. 2, 29 February 2016 (2016-02-29), pages 95-109,  
XP055529454,  
STAGG, J. et al.: "Anti-CD73 antibody therapy inhibits breast tumor growth and metastasis",  
PNAS, vol. 107, no. 4, 26 January 2010 (2010-01-26), pages 1547-1552, XP055245510,  
James C. Geoghegan ET AL: "Inhibition of CD73 AMP hydrolysis by a therapeutic antibody with  
a dual, non-competitive mechanism of action", mAbs, vol. 8, no. 3, 8 February 2016 (2016-02-  
08), pages 454-467, XP055533459, US ISSN: 1942-0862, DOI:  
10.1080/19420862.2016.1143182

ALLARD, B. et al.: "Targeting CD 73 and downstream adenosine receptor signaling in triple-negative breast cancer", Expert Opinion on therapeutic targets, vol. 18, no. 8, 6 May 2014 (2014-05-06), pages 863-881, XP055267045,

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/>

3383916

**Patentkrav**

1. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav, hvor antistoffet eller antigenbindende fragment derav har spesifisitet for et humant CD73-protein og omfatter en variabel region av den tunge kjede (VH) som omfatter VH CDR1, 5 omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1, en VH CDR2 omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 2 og en VH CDR3 omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 3, og (b) en variabel region av den lette kjede (VL) som omfatter en VL CDR1 omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 4, en VL CDR2 omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 5 og en VL CDR3 10 omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 6.
2. Antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 1, som videre omfatter en konstant region av den tunge kjede, en konstant region av den lette kjede, en Fc-region eller kombinasjonen derav. 15
3. Antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 1 eller 2, hvor antistoffet eller fragment derav er humanisert.
4. Antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 3, hvor den variable 20 region av den tunge kjede omfatter én eller flere aminosyrerester valgt fra gruppen bestående av:
- (a) Thr på posisjon 30,
  - (b) Lys på posisjon 44,
  - (c) Met på posisjon 48,
  - 25 (d) Ile på posisjon 67, og
  - (e) Arg på posisjon 71, i samsvar med Kabat-nummerering, og kombinasjoner derav.
5. Antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 3 eller 4, hvor den 30 variable region av den lette kjede omfatter én eller flere aminosyrerester valgt fra gruppen bestående av:
- (a) Ser på posisjon 5,

3383916

- (b) Pro på posisjon 46,  
(c) Trp på posisjon 47  
(d) Ser på posisjon 49,  
(e) Ser på posisjon 70, og  
5 (f) Tyr på posisjon 71, i samsvar med Kabat-nummerering, og kombinasjoner derav.

**6.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor:

- 10 (i) den variable region av den tunge kjede omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 7 og 9-13, fortrinnsvis hvor den variable region av den tunge kjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 7 eller 9; og  
(ii) den variable region av den lette kjede omfatter en aminosyresekvens valgt  
15 fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 8, 15-20 og 22-24, fortrinnsvis hvor den variable region av den lette kjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 8.

- 7.** Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav, hvor antistoffet eller  
20 antigenbindende fragment derav har spesifisitet for et humant CD73-protein, hvor antistoffet eller antigenbindende fragment derav binder til hver av Y345, D399, E400, R401 og R480.

- 8.** Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst  
25 av kravene 1-7, hvor antistoffet eller antigenbindende fragment derav er i stand til å blokkere CD73-protein-dimerisering ved binding til CD73-proteinet.

- 9.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, som er et bispesifikt antistoff.

30

- 10.** Sammensetning som omfatter antistoffet eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, og en farmasøytisk akseptert bærer.

3383916

**11.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, eller sammensetningen ifølge krav 10, for anvendelse i behandlingen av kreft.

- 5    **12.** Antistoff, antigenbindende fragment derav eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 11, hvor kreften velges fra gruppen bestående av blærekreft, brystkreft, kolorektalkreft, endometriekreft, spiserørskreft, hode- og halskreft, nyrekreft, leukemi, leverkreft, lungekreft, lymfom, melanom, pankreaskreft, prostatakreft og tyreoidakreft.

10

- 13.** Antistoff, antigenbindende fragment derav eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 11 eller 12, hvor antistoffet, antigenbindende fragment derav eller sammensetningen skal administreres i kombinasjon med et andre kreftterapeutisk middel, fortrinnsvis hvor det andre kreftterapeutiske middel er en
- 15    kontrollpunkthemmer (immune checkpoint inhibitor), mer foretrukket hvor kontrollpunkthemmeren hemmer ekspresjonen eller aktiviteten av programmert celledød-protein 1 (PD-1), programmert døds-ligand 1 (PD-L1), cytotoksisk T-lymfocyt-assosiert protein 4 (CTLA-4), lymfocytaktiveringsprotein 3 (LAG-3) eller kombinasjoner derav.

20

**14.** Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav, hvor antistoffet eller antigenbindende fragment derav har spesifisitet for et humant CD73-protein og omfatter:

- 25    (a) en VH CDR1 av SEQ ID NO: 1, eller en variant av SEQ ID NO: 1 som har en enkelt substitusjon, delesjon eller insersjon på lokasjon 1, 2 eller 3 av SEQ ID NO: 1;
- (b) en VH CDR2 av SEQ ID NO: 2, eller en variant av SEQ ID NO: 2 som har en enkelt substitusjon, delesjon eller insersjon på lokasjon 6, 7 eller 8 av SEQ ID NO: 2;
- 30    (c) en VH CDR3 av SEQ ID NO: 3, eller en variant av SEQ ID NO: 3 som har en enkelt substitusjon, delesjon eller insersjon på lokasjon 7 eller 8 av SEQ ID NO: 3;

3383916

- (d) en VL CDR1 av SEQ ID NO: 4, eller en variant av SEQ ID NO: 4 som har en enkelt substitusjon, delesjon eller insersjon på lokasjon 3 eller 4 av SEQ ID NO: 4;
- (e) en VL CDR2 av SEQ ID NO: 5; og
- 5 (f) en VL CDR3 av SEQ ID NO: 6, eller en variant av SEQ ID NO: 6 som har en enkelt substitusjon, delesjon eller insersjon på lokasjon 1, 2, 3 eller 4 av SEQ ID NO: 6, hvor antistoffet eller antigenbindende fragment fullstendig reverserer den AMP-medierte undertrykking av CD4+- og CD8+-T-cellesvar.
- 10 **15.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 14, hvor:
- (i) varianten av SEQ ID NO: 1 velges fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 26-29;
- (ii) varianten av SEQ ID NO: 2 velges fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 30-36;
- 15 (iii) varianten av SEQ ID NO: 3 velges fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 37-41;
- (iv) varianten av SEQ ID NO: 4 velges fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 42-45; og/eller
- (v) varianten av SEQ ID NO: 6 velges fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 46-56.
- 20