



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3405495 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2021.07.05

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.02.24

(86) European Application Nr. 17702315.7

(86) European Filing Date 2017.01.20

(87) The European Application's Publication Date 2018.11.28

(30) Priority 2016.01.21, US, 201662281217 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

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

(72) Inventor ANDRE, Pascale, 38 rue de la Loubière, 13006 Marseille, Frankrike
BLERY, Mathieu, 50 Bd du VaisseauLes Hauts de Mazargues Bt D4, 13009 Marseille, Frankrike
DENIS, Caroline, 10 Rue André Audoli, 13010 Marseille, Frankrike
PATUREL, Carine, 411 allée du bois, 69280 Marcy l'Etoile, Frankrike
WAGTMANN, Nicolai, 16 Avenue Joseph Liautaud, 13260 Cassis, Frankrike

(74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **NEUTRALIZATION OF INHIBITORY PATHWAYS IN LYMPHOCYTES**

(56) References Cited: WO-A1-2008/009545
WO-A1-2016/041945
PARDOLL D M: "The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy", NATURE REVIEWS. CANCER, vol. 12, 1 April 2012 (2012-04-01), pages 252-264,
JENKINS R W ET AL: "Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors", BRITISH JOURNAL OF CANCER, vol. 118, 2 January 2018 (2018-01-02), pages 9-16,
RIBAS A & WOLCHOK J: "Cancer immunotherapy using checkpoint blockadde", SCIENCE, vol. 359, 23 March 2018 (2018-03-23), pages 1350-1355, XP055537294,
JOSE LUIS PEREZ-GRACIA ET AL: "Orchestrating immune check-point blockade for cancer immunotherapy in combinations", CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY, vol. 27, 1 April 2014

(2014-04-01), pages 89-97, XP55200525, ISSN: 0952-7915, DOI: 10.1016/j.coi.2014.01.002
L. RUGGERI ET AL: "Effects of anti-NKG2A antibody administration on leukemia and normal
hematopoietic cells", HAEMATOLOGICA, THE HEMATOLOGY JOURNAL : OFFICIAL ORGAN
OF THE EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION, vol. 101, no. 5, 31 December 2015
(2015-12-31), pages 626-633, XP055306808, IT ISSN: 0390-6078, DOI:
10.3324/haematol.2015.135301

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. Antistoff som nøytraliserer den hemmende aktiviteten til humant NKG2A for anvendelse ved behandling av kreft hos et menneske som opplever progressiv sykdom ved (under eller etter) behandling med et antistoff som nøytraliserer den hemmende aktiviteten til humant PD-1.
2. Antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvor individet har et forhøyet antall NKG2A-uttrykkende NK og/eller CD8 T-celler.
3. Antistoff for anvendelse ifølge hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvor antistoffet som nøytraliserer den hemmende aktiviteten til humant NKG2A er et antistoff som binder NKG2A og interfererer med bindingen av NKG2A av HLA-E.
4. Antistoff for anvendelse ifølge hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvor antistoffet som nøytraliserer den hemmende aktiviteten til human NKG2A, administreres i kombinasjon med et antistoff som nøytraliserer den hemmende aktiviteten til PD-1.
5. Antistoffet for anvendelse ifølge hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvor individet er bestemt å ha et forhøyet antall NKG2A-uttrykkende NK og/eller CD8 T-celler etter minst en administrering av, eventuelt minst en behandlingssyklus med et antistoff som nøytraliserer den hemmende aktiviteten til PD-1.
6. Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvor kreften er en fast tumor.
7. Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvor kreften er valgt fra gruppen bestående av lungekreft,

nyrecellekarsinom (RCC), melanom, kolorektal kreft og eggstokkreft.

8. Antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvor kreften er plateepitelkreft i hode og nakke.

5

9. Antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvor antistoffet som nøytraliserer den hemmende aktiviteten til NKG2A omfatter CDR1-, CDR2- og CDR3-domenene i en tungkjede med sekvensen angitt i et hvilket som helst av SEKV ID NR: 4-8. og CDR1-, CDR2- og CDR3-domenene til en lettkjede med sekvensen angitt i SEKV ID NR: 9.

10

10. Antistoffet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvor antistoffet er et IgG4-antistoff, et antistofffragment, et antistoff som mangler et Fc-domene eller et antistoff omfattende et Fc-domene som er modifisert for å redusere binding mellom Fc-domenet og en Fc γ -reseptor.

15

11. Antistoff for anvendelse ifølge hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvor antistoffet som nøytraliserer den hemmende aktiviteten til NKG2A, administreres til individet i en mengde som er effektiv for å nøytralisere den hemmende aktiviteten til NKG2A på NK- og/eller CD8 T-celler.

20

12. Invitro metode for å identifisere et individ som har en kreft som responder dårlig på behandling med et antistoff som nøytraliserer den hemmende aktiviteten til human PD-1, hvilken fremgangsmåte omfatter:

25

a) å bestemme nivåer av NKG2A-ekspressjon på NK- og/eller CD8-T-celler og/eller antall NKG2A-uttrykkende NK- og/eller CD8-T-celler i et

30

individ som har blitt behandlet med et antistoff som nøytraliserer den hemmende aktiviteten til human PD-1; og

- 5 b) bestemme om individet har økte nivåer av NKG2A-ekspressjon på NK- og/eller CD8-T-celler og/eller økt antall NKG2A-uttrykkende NK- og/eller CD8-T-celler, og identifiserer individet som responder dårlig på behandling med en antistoff som nøytraliserer den hemmende aktiviteten til human PD-1.

10 13. Antistoff som nøytraliserer den hemmende aktiviteten til NKG2A, for anvendelse i behandling eller forebygging av kreft hos et individ som blir behandlet med et antistoff som nøytraliserer den hemmende aktiviteten til PD-1, hvor behandlingen omfatter:

- 15 a) å bestemme nivåer av NKG2A-ekspressjon på NK- og/eller CD8-T-celler og/eller antall NKG2A-uttrykkende NK- og/eller CD8-T-celler i individet; og
- b) bestemme om individet har økte nivåer av NKG2A-ekspressjon på NK- og/eller CD8-T-celler og/eller økt antall NKG2A-uttrykkende NK- og/eller CD8-T-celler, og administrere til individet et antistoff som nøytraliserer den hemmende aktiviteten av et humant NKG2A-
- 20 polypeptid.