



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3161004 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07K 16/28 (2006.01)**  
**C07K 16/46 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(45) Translation Published 2021.03.22

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.10.14

(86) European Application Nr. 15811659.0

(86) European Filing Date 2015.06.19

(87) The European Application's Publication Date 2017.05.03

(30) Priority 2014.06.26, US, 201462017467 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 MacroGenics, Inc., 9704 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, USA

(72) Inventor BONVINI, Ezio, 11136 Powder Horn Drive, Potomac, MD 20854, USA  
JOHNSON, Leslie S., 14411 Poplar Hill Road, Darnestown, MD 20874, USA  
SHAH, Kalpana, 13013 Ethel Rose Way, Boyds, MD 20841, USA  
LA MOTTE-MOHS, Ross, 16000 Schaeffer Road, Boyds, MD 20841, USA  
MOORE, Paul A., 10 Turley Court, North Potomac, MD 20878, USA  
KOENIG, Scott, 10901 Ralston Road, Rockville, MD 20852, USA

(74) Agent or Attorney Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

---

(54) Title **COVALENTLY BONDED DIABODIES HAVING IMMUNOREACTIVITY WITH PD-1 AND LAG-3, AND METHODS OF USE THEREOF**

(56) References Cited: WO-A1-2014/012479  
WO-A2-2012/162068  
US-A1- 2009 060 910  
WO-A2-2011/159877  
WO-A1-2014/008218

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 bispesifikt Fc dialegeme (diabody) med evne til immunospesifikk binding til en epitop av PD-1 og til en epitop av LAG-3, idet nevnte dialegeme omfatter fire polypeptidkjeder, hver oppvisende en amino-terminering og en karboksy-terminering, og idet:

(A) nevnte første og andre polypeptidkjeder er kovalent bundet til hverandre, idet nevnte første og tredje polypeptidkjeder er kovalent bundet til hverandre, og nevnte tredje og fjerde polypeptidkjeder er kovalent bundet til hverandre;

(B) nevnte første og tredje polypeptidkjeder av nevnte dialegeme omfatter hver, i N-terminal til C-terminal retningen, et Lettkjede-variabeldomene av et antistoff som er immunospesifikt for PD-1 eller LAG-3, et Tungkjede-variabeldomene av et antistoff som er immunospesifikt for LAG-3 eller PD-1, og et CH2-CH3 domene, idet nevnte Lettkjede-variabeldomener og nevnte Tungkjede-variabeldomener ikke er i stand til å forbindes for å danne et Epitop-bindingssete med evne til å binde en epitop av PD-1 eller en epitop av LAG-3; og

(C) nevnte andre og nevnte fjerde polypeptidkjeder av nevnte dialegeme hver omfatter, i N-terminal til C-terminal retningen, et Lettkjede-variabeldomene av et antistoff som er immunospesifikt for PD-1 eller LAG-3, et Tungkjede-variabeldomene av et antistoff som er immunospesifikt for LAG-3 eller PD-1, idet nevnte Lettkjede-variabeldomener og nevnte Tungkjede-variabeldomener ikke er i stand til å forbindes for å danne et Epitop-bindingssete med evne til å binde en epitop av PD-1 eller en epitop av LAG-3;

og idet:

(I)

(1) nevnte Lettkjede-variabeldomene av nevnte første polypeptidkjede og nevnte Tungkjede-variabeldomene av nevnte andre polypeptidkjede forbindes for å danne et første Epitop-bindingssete og nevnte Tungkjede-variabeldomene av nevnte første polypeptidkjede og nevnte Lettkjede-variabeldomene av nevnte andre polypeptidkjede forbindes for å danne et andre Epitop-bindingssete; og

(2) nevnte Lettkjede-variabeldomene av nevnte tredje polypeptidkjede og nevnte Tungkjede-variabeldomene av nevnte fjerde polypeptidkjede forbindes for å

danne et tredje Epitop-bindingssete og nevnte Tungkjede-variabeldomene av nevnte tredje polypeptidkjede og nevnte Lettkjede-variabeldomene av nevnte fjerde polypeptidkjede forbindes for å danne et fjerde Epitop-bindingssete; idet to av nevnte dannede Epitop-bindingsseter er i stand til immunospesifikt å bindes til en epitop av PD-1 og to av nevnte forment Epitop-bindingsseter er i stand til immunospesifikt å bindes til en epitop av LAG-3; og

(II) nevnte CH2-CH3 domener av nevnte første og tredje polypeptidkjeder forbindes for å danne et Fc domene.

10 2. Det bispesifikke Fc dialegemet ifølge krav 1, idet:

(A) nevnte første og tredje polypeptidkjeder av nevnte dialegeme omfatter hver, i N-terminal til C-terminal retningen, et Lettkjede-variabeldomene av et antistoff som er immunospesifikt for PD-1 eller LAG-3, et Tungkjede-variabeldomene av et antistoff som er immunospesifikt for LAG-3 eller PD-1, et Heterodimer-fremmende domene og et CH2-CH3 domene, idet nevnte Lettkjede-variabeldomener og nevnte Tungkjede-variabeldomener ikke er i stand til å forbindes for å danne et Epitop-bindingssete med evne til å binde en epitop av PD-1 eller en epitop av LAG-3; og

(B) nevnte andre og nevnte fjerde polypeptidkjeder av nevnte dialegeme omfatter hver, i N-terminal til C-terminal retningen, et Lettkjede-variabeldomene av et antistoff som er immunospesifikt for PD-1 eller LAG-3, et Tungkjede-variabeldomene av et antistoff som er immunospesifikt for LAG-3 eller PD-1, og et Heterodimer-fremmende domene, idet nevnte Lettkjede-variabeldomener og nevnte Tungkjede-variabeldomener ikke er i stand til å forbindes for å danne et Epitop-bindingssete med evne til å binde en epitop av PD-1 eller en epitop av LAG-3;

25 idet nevnte Heterodimer-fremmende domene av nevnte første og tredje polypeptidkjeder skiller seg fra nevnte Heterodimer-fremmende domene av nevnte andre og fjerde polypeptidkjeder.

3. Det bispesifikke Fc dialegemet ifølge krav 2, idet:

30 (1) nevnte Heterodimer-fremmende domene av nevnte første og tredje polypeptidkjeder omfatter aminosyresekvens med SEQ ID NO:14 og nevnte

Heterodimer-fremmende domene av nevnte andre og fjerde polypeptidkjeder omfatter aminosyresekvens med SEQ ID NO:15; eller

(2) nevnte Heterodimer-fremmende domene av nevnte første og tredje polypeptidkjeder omfatter aminosyresekvens med SEQ ID NO:15 og nevnte

5 Heterodimer-fremmende domene av nevnte andre og fjerde polypeptidkjeder omfatter aminosyresekvens med SEQ ID NO:14; eller

(3) nevnte Heterodimer-fremmende domene av nevnte første og tredje polypeptidkjeder omfatter aminosyresekvens med SEQ ID NO:16 og nevnte Heterodimer-fremmende domene av nevnte andre og fjerde polypeptidkjeder

10 omfatter aminosyresekvens med SEQ ID NO: 17; eller

(4) nevnte Heterodimer-fremmende domene av nevnte første og tredje polypeptidkjeder omfatter aminosyresekvens med SEQ ID NO:17 og nevnte Heterodimer-fremmende domene av nevnte andre og fjerde polypeptidkjeder omfatter aminosyresekvens med SEQ ID NO: 16.

15

4. Det bispesifikke Fc dialegemet ifølge et hvilket som helst av kravene 2-3, idet nevnte Heterodimer-fremmende domene av nevnte første polypeptidkjede omfatter SEQ ID NO:14 og nevnte Heterodimer-fremmende domene av nevnte andre polypeptidkjede, omfatter SEQ ID NO:15.

20

5. Det bispesifikke Fc dialegemet ifølge et hvilket som helst av kravene 2-3, idet nevnte Heterodimer-fremmende domene av nevnte første polypeptidkjede omfatter SEQ ID NO:16 og nevnte Heterodimer-fremmende domene av nevnte andre polypeptidkjede, omfatter SEQ ID NO:17.

25

6. Det bispesifikke Fc dialegemet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, idet nevnte CH2-CH3 domener av nevnte første og tredje polypeptidkjeder hver omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO:24.

30

7. Det bispesifikke Fc dialegemet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, idet nevnte Tungkjede-variabeldomene av et antistoff som er immunospesifikt for LAG-3, omfatter

aminosyresekvensen med SEQ ID NO:11, og idet nevnte Lettkjede-variabeldomene av et antistoff som er immunospesifikt for LAG-3, omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO:12.

- 5 8. Det bispesifikke Fc dialegemet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, idet nevnte Tungkjede-variabeldomene av et antistoff som er immunospesifikt for PD-1, omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO:2, og idet nevnte Lettkjede-variabeldomene av et antistoff som er immunospesifikt for PD-1, omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO:3.
- 10 9. Farmasøytisk blanding som omfatter en effektiv mengde av det bispesifikke Fc dialegeme ifølge ett av kravene 1-8, og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 15 10. Farmasøytisk blanding ifølge krav 9, idet nevnte effektive mengde av nevnte bispesifikke Fc dialegeme er en mengde effektiv til å behandle kreft i et resipient individ i behov av slik behandling.
- 20 11. Farmasøytisk blanding ifølge krav 10, idet nevnte kreft er en binyre kjertel kreft, en AIDS-assosiert kreft, et alveolart mykdel-sarkom, en astrocytisk tumor, blærekreft, benkreft, en hjerne og ryggmargskreft, en metastatisk hjernetumor, en brystkreft, en carotid body tumor, en livmorhalskreft, et kondrosarkom, en kordom, et kromofobnyrecelle-karsinom, et klarcelle-karsinom, en tykktarmskreft, en kolorektakreft, en kutan mild fibrøs histiocytom, en desmoplastisk liten rundcelletumor, en ependymom, en Ewing's tumor, et ekstraskjeletal-myxoid kondrosarkom, et fibrogenesis imperfecta
- 25 ossium, en fibrøs dysplasi av benet, en galleblære- eller gallekanalkreft, gastrisk kreft, en svangerskaps trofoblastisk sykdom, en kimcelletumor, en hode og halskreft, hepatocellulær karsinom, en øyecelletumor, et Kaposi sarkom, en nyrekreft, en leukemi, en lipom/mild lipomatøs tumor, en liposarkom/ondartet lipomatøs tumor, en leverkreft, et lymfom, en lungekreft, et medulloblastom, et melanom, et meningiom, en
- 30 multippel endokrin neoplasi, et multippelt myelom, et myelodysplastisk syndrom, et neuroblastom, en neuroendokrin tumor, en eggstokkreft, en pankreaskreft, et papillærskjoldbruskkjertel-karsinom, en paratyroid tumor, en pediatrik kreft, en perifer

nervebanetumor, en pheochromocytoma, en hypofyse- tumor, en prostata kreft, et posterier-uveal melanom, en sjelden hematologisk lidelse, en nyre-metastatisk kreft, en rabdoid tumor, et rhabdomyom-sarkom, et sarkom, en hudkreft, et mykvev-sarkom, en skiveepitelcelle-kreft, en magekreft, et synovialt sarkom, en testikulær kreft, et thymisk karsinom, en thymom, en skjoldbruskkjertel-metastatisk kreft eller en livmorkreft.

10 12. Farmasøytisk blanding ifølge krav 9, idet nevnte effektive mengde av nevnte bispesifikke Fc dialegeme er en mengde effektiv til å behandle en sykdom forbundet med nærvær av et patogen i et resipient individ i behov av slik behandling.

13. Farmasøytisk blanding ifølge krav 12, idet nevnte patogen er en bakterie, en sopp, eller et virus.

15 14. Det bispesifikke Fc dialegemet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, eller av den farmasøytiske blandingen ifølge ett av kravene 10-11, for anvendelse i behandling kreft.

20 15. Det bispesifikk Fc dialegemet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, eller av den farmasøytiske blandingen ifølge ett av kravene 12-13, for anvendelse i behandling av en sykdom forbundet med nærvær av et patogen.