



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3148579 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.05.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.12.16
(86)	European Application Nr.	15729987.6
(86)	European Filing Date	2015.05.28
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.05
(30)	Priority	2014.05.28, US, 201462004071 P 2015.05.13, US, 201562161250 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
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Agenus Inc., 3 Forbes Road, Lexington, MA 02421, USA Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10065, USA Ludwig Institute for Cancer Research Ltd., Stadelhoferstrasse 22, 8001 Zürich, Sveits
(72)	Inventor	UNDERWOOD, Dennis J., c/o AGENUS INC., 3 Forbes Road, Lexington, Massachusetts 02421, USA LEGER, Olivier, c/o AGENUS INC., 3 Forbes Road, Lexington, Massachusetts 02421, USA SIEBERT, Volker, c/o AGENUS INC., 3 Forbes Road, Lexington, Massachusetts 02421, USA VAN DIJK, Marc, c/o AGENUS INC., 3 Forbes Road, Lexington, Massachusetts 02421, USA SCHAER, David, c/o AGENUS INC., 3 Forbes Road, Lexington, Massachusetts 02421, USA TSUJI, Takemasa, c/o AGENUS INC., 3 Forbes Road, Lexington, Massachusetts 02421, USA RITTER, Gerd, c/o AGENUS INC., 3 Forbes Road, Lexington, Massachusetts 02421, USA GONZALEZ, Ana M., c/o AGENUS INC., 3 Forbes Road, Lexington, Massachusetts 02421, USA WILSON, Nicolas S., c/o AGENUS INC., 3 Forbes Road, Lexington, Massachusetts 02421, USA

ZAPPASODI, Roberta, c/o AGENUS INC., 3 Forbes Road, Lexington,
Massachusetts 02421, USA
MERGHOU, Taha, c/o AGENUS INC., 3 Forbes Road, Lexington, Massachusetts.
02421, USA
WOLCHOK, Jedd David, c/o AGENUS INC., 3 Forbes Road, Lexington,
Massachusetts 02421, USA

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

(54) Title **ANTI-GITR ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF**

(56) References
Cited: WO-A1-2013/039954, WO-A2-2006/105021
SYSTEMS R & D: "Human GITR/TNFRSF18 antibody", INTERNET CITATION, 10 June 2010
(2010-06-10), page 1, XP002691136, Retrieved from the Internet:
URL:<http://www.rndsystems.com/pdf/mab689.pdf> [retrieved on 2013-01-28]

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. Isolert agonistisk antistoff som spesifikt binder til humant glukokortikoid-indusert TNFR-relatert protein (GITR) omfattende en tungkjede-variabelregion (VH)
5 omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 206 og omfattende en lettkjede-variabelregion (VL) omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 208, hvor antistoffet videre omfatter en tungkjede-konstantregion.
2. Antistoff ifølge krav 1, hvori tungkjede-konstantregionen er humant immunglobulin-
10 IgG1.
3. Antistoff ifølge krav 1, hvori tungkjede-konstantregion er humant immunglobulin-IgG4.
- 15 4. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, omfattende en tungkjede omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 567, og/eller omfattende en lettkjede omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 576.
- 20 5. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 3, omfattende en tungkjede omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 554, og/eller omfattende en lettkjede omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 576.
- 25 6. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor antistoffet induserer, aktiverer eller forsterker en aktivitet av humant GITR, eventuelt i en celle uavhengig av TCR-utløsning (*triggering*).
7. Isolert nukleinsyremolekyl som koder for VH og/eller VL, eller lettkjeden og/eller tungkjeden, av antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1-6.
- 30 8. Isolert nukleinsyremolekyl ifølge krav 7, som koder for VH av antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1-6 eller som koder for tungkjeden av antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1-6.
- 35 9. Isolert nukleinsyremolekyl ifølge krav 7, som koder for VL til antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1-6 eller som koder for lettkjeden til antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6.

10. Isolert nukleinsyremolekyl ifølge krav 7, som koder for VH og VL for antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, eller som koder for lettkjeden og tungkjeden av antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1-6.
- 5 11. Farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1-6 eller nukleinsyremolekylet ifølge hvilket som helst av kravene 7-10, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller hjelpestoff.
- 10 12. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11 for anvendelse i behandling av kreft.
- 15 13. Antistoff eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 12, hvor kreften er endometriekreft, gastrisk kreft, magekreft, spiserørskreft, gastrosofageal krysskarcinom, plateepitelkreft i hode og nakke, melanom, ikke-småcellet lungekreft eller nyrecellekarsinom.
14. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11 for anvendelse i behandling av en virusinfeksjon.
- 20 15. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor antistoffet er bispesifikt.
16. Isolert vektor omfattende nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 7-10.
- 25 17. Isolert vektor ifølge krav 16, omfattende nukleinsyremolekylet ifølge krav 8.
18. Isolert vektor ifølge krav 16, omfattende nukleinsyremolekylet ifølge krav 9.
19. Isolert vektor ifølge krav 16, omfattende nukleinsyremolekylet ifølge krav 10.
- 30 20. Populasjon av vektorer omfattende en første vektor omfattende en nukleinsyre som koder for lettkjeden eller VL av antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, og en andre vektor omfattende en nukleinsyre som koder for tungkjeden eller VH av antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1-6.
- 35

21. Vertscelle omfattende det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 7-10, eller den isolerte vektoren ifølge hvilket som helst av kravene 16-19, eller populasjonen av vektorer ifølge krav 20.

5 22. Vertscelle ifølge krav 21, omfattende:

- (i) den isolerte nukleinsyren ifølge krav 8, hvor den isolerte nukleinsyren koder for VH av antistoffet ifølge krav 4 eller koder for tungkjeden av antistoffet ifølge krav 4, og den isolerte nukleinsyren ifølge krav 9, hvor den isolerte nukleinsyren koder VL for antistoffet ifølge krav 4 eller koder for lettkjeden til antistoffet i krav 4, eller
- 10 (ii) den isolerte nukleinsyren ifølge krav 10, hvor den isolerte nukleinsyren koder for VH og VL for antistoffet ifølge krav 4, eller koder for lettkjeden og tungkjeden av antistoffet ifølge krav 4, eller
- (iii) den isolerte vektoren ifølge krav 17, hvor den isolerte vektoren omfatter nukleinsyremolekylet som koder for VH av antistoffet ifølge krav 4 eller som koder for tungkjeden til antistoffet ifølge krav 4, og den isolerte vektoren ifølge krav 18, hvor
- 15 isolert vektor omfatter nukleinsyremolekylet som koder for VL av antistoffet ifølge krav 4 eller som koder for lettkjeden til antistoffet ifølge krav 4, eller
- (iv) den isolerte vektoren ifølge krav 19, hvori den isolerte vektoren omfatter nukleinsyremolekylet som koder for VH av antistoffet ifølge krav 4 og VL for antistoffet
- 20 ifølge krav 4, eller hvor den isolerte vektoren omfatter nukleinsyremolekylet som koder for lettkjeden av antistoffet ifølge krav 4 og tungkjeden av antistoffet ifølge krav 4, eller
- (v) populasjonen av vektorer ifølge krav 20, hvor populasjonen av vektorer omfatter en første vektor omfattende en nukleinsyre som koder for lettkjeden eller VL for
- 25 antistoffet ifølge krav 4, og en andre vektor omfattende en nukleinsyre som koder for tungkjeden eller VH av antistoffet ifølge krav 4.

23. Vertscelle ifølge krav 21, hvor

- 30 a) vertscellen inneholder en vektor omfattende et nukleinsyremolekyl som koder for tungkjeden og lettkjeden til et antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, eller
- b) vertscellen inneholder to forskjellige vektorer, en første vektor omfattende et nukleinsyremolekyl som koder for en tungkjede eller tungkjede-variabelregion av et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, og en andre vektor omfattende et
- 35 nukleinsyremolekyl som koder for en lettkjede eller lettkjede-variabelregion av et antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1-6.

24. Vertscelle ifølge krav 21, hvor nukleinsyremolekylet koder for en lettkjede og/eller en tungkjede av antistoffet ifølge krav 4, eller hvor vektoren(e) omfatter et nukleinsyremolekyl som koder for en lettkjede og/eller en tungkjede av antistoffet ifølge krav 4.
25. Vertscelle ifølge krav 21, hvor nukleinsyremolekylet koder for en lettkjede og/eller en tungkjede av antistoffet ifølge krav 5, eller hvor den/de isolerte vektoren(e) omfatter et eller flere nukleinsyremolekyler som koder for en lettkjede og/eller en tungkjede av antistoffet ifølge krav 5.
26. Vertscelle ifølge et hvilket som helst av kravene 21-25, som er en CHO-celle.
27. Fremgangsmåte for å produsere et agonistisk antistoff som binder til humant GITR omfattende kultivering av vertscellen ifølge hvilket som helst av kravene 21-26, slik at nukleinsyremolekylet(ene) uttrykkes og antistoffet produseres.
28. Fremgangsmåte for å produsere et agonistisk antistoff som binder til humant GITR ifølge krav 27, omfattende dyrking av vertscellen ifølge krav 22 eller 24, hvor vertscellen er en CHO-celle.
29. Fremgangsmåten for å fremstille et antistoff som binder til humant GITR ifølge krav 27, omfattende dyrking av vertscellen ifølge krav 25, hvori vertscellen er en CHO-celle.
30. Fremgangsmåte for å produsere et agonistisk antistoff som binder til humant GITR ifølge krav 27, hvor en første vertscelle omfatter en første vektor omfattende et nukleinsyremolekyl som koder for en tungkjede eller tungkjede-variabelregion av et antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1-6 og en andre vertscelle omfatter en andre vektor omfattende et nukleinsyremolekyl som koder for en lettkjede eller en lettkjede-variabelregion av et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, og hvor tungkjeden eller tungkjede-variabelregionen uttrykt av den første celle assosierer med lettkjeden eller lettkjedens variabelregion i den andre cellen for å danne antistoffet.