



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2649086 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.12.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.07.19
(86)	European Application Nr.	11846757.0
(86)	European Filing Date	2011.12.09
(87)	The European Application's Publication Date	2013.10.16
(30)	Priority	2010.12.09, US, 421470 P 2011.06.29, US, 201161502649 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	The Trustees of The University of Pennsylvania, Center for Technology Transfer 3160 Chestnut Street, Suite 200, Philadelphia PA 19104-6283, US-USA
(72)	Inventor	JUNE, Carl, H., 409 Baird Road, Merion Station, PA 19066, US-USA LEVINE, Bruce, L., 1258 Liberty Bell Drive, Cherry Hill, NJ 08003, US-USA PORTER, David, L., 821 Crum Creek Road, Springfield, PA 19064, US-USA KALOS, Michael, D., 716 Carpenter Lane, Philadelphia, PA 19119, US-USA MILONE, Michael C., 314 Surrey Road, Cherry Hill, NJ 08002, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Plougmann Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **USE OF CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR-MODIFIED T CELLS TO TREAT CANCER**

(56) References
Cited:

WO-A1-2010/025177
WO-A2-2009/091826
WO-A2-2010/085660
US-A1- 2004 043 401
US-A1- 2009 297 994
US-B1- 6 410 319
US-B2- 7 265 209
US-B2- 7 319 143
US-B2- 7 446 190
US-B2- 7 448 191
US-B2- 7 514 537
TAMMANA SYAM ET AL: "4-1BB and CD28 Signaling Plays a Synergistic Role in Redirecting Umbilical Cord Blood T Cells Against B-Cell Malignancies", HUMAN GENE THERAPY, vol. 21, January 2010 (2010-01), pages 75-86, XP002732432,
MILONE MICHAEL C ET AL: "Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo.", MOLECULAR THERAPY : THE JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY AUG 2009, vol. 17, no. 8, August 2009 (2009-08), pages 1453-1464, XP002732433, ISSN: 1525-0024
CARPENITO CARMINE ET AL: "Control of large, established tumor xenografts with genetically

retargeted human T cells containing CD28 and CD137 domains", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 106, no. 9, March 2009 (2009-03), pages 3360-3365, XP002732434, ISSN: 0027-8424

DAVID L. PORTER ET AL.: "Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 365, no. 8, 25 August 2011 (2011-08-25), pages 725-733, XP002732435,

MILONA ET AL.: 'Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domain mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo.' MOL THER vol. 17, no. 8, 2009, pages 1453 - 1464, XP055052474

IMAI ET AL.: 'Chimeric receptors with 4-188 signaling capacity provoke potent cytotoxicity against acute lymphoblastic leukemia.' LEUKEMIA vol. 18, no. 4, 2004, pages 676 - 684, XP002579934

SEBESTYEN ET AL.: 'Human TCR that incorporate CD3zeta induce highly preferred pairing between TCRalpha and beta chains following gene transfer.' J IMMUNOL. vol. 180, no. 11, 2008, pages 7735 - 7746, XP055118197

DATABASE PROTEIN [Online] 21 November 2010 'T-cell surface glycoprotein CD3 zeta chain isoform 2 precursor [Homo sapiens].', XP003030111 Database accession no. NP_000725.

DATABASE PROTEIN [Online] 21 November 2010 'T-cell surface glycoprotein CD3 zeta chain isoform 1 precursor [Homo sapiens].', XP003030115 Database accession no. NP_932170.1.

CALL ET AL.: 'The T cell receptor: critical role of the membrane environment in receptor assembly and function.' ANNU REV IMMUNOL. vol. 23, 2005, pages 101 - 125, XP002396081

KALOS ET AL.: 'T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. 95ra73' SCI TRANSL MED. vol. 3, no. 95, 10 August 2011, pages 1 - 12, XP002667262

PORTER ET AL.: 'Chimeric Antigen Receptor Therapy for B-cell Malignancies.' J CANCER. vol. 2, 01 June 2011, pages 331 - 332, XP055118200

PORTER ET AL.: 'Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia.' N ENGL J MED. vol. 365, no. 8, 25 August 2011, pages 725 - 733, XP055052475

SCHUSTER STEPHEN J ET AL: "Phase IIa Trial of Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells Directed Against CD19 (CTL019) in Patients with Relapsed or Refractory CD19+Lymphomas; abstract 8516", J. CLIN. ONCOL. SUPPL., [Online] vol. 33, 2015, 2015 ASCO Annual Meeting Retrieved from the Internet: URL:<http://meetinglibrary.asco.org/content/152821-156> [retrieved on 2015-12-21]

ALFRED L. GARFALL J ET AL: "Safety and efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR)-modified autologous T cells (CTL019) in advanced multiple myeloma. Abstr 8517", J. CLIN. ONCOL. SUPP., [Online] vol. 33, 2015, 2015 ASCO Annual Meeting Retrieved from the Internet: URL:<http://meetinglibrary.asco.org/content/145682-156> [retrieved on 2015-12-21]

Jason Hoffman: "CTL019 Cells Demonstrate Strong Response in Pediatric Patients with Acute Lymphocytic Leukemia", PharmD ASH 2014 Oral presentation, 9 December 2014 (2014-12-09), 2014, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.cancertherapyadvisor.com/ash-2014/ctl019-acute-lymphocytic-leukemia-pediatric-patients/article/387416/> [retrieved on 2015-12-21]

Supplementary Materials to D2

Nick Mulcahy: "'Deep Remissions' of 4 years make CAR T-cells unique in CLL", Medscape Medical News , 17 September 2015 (2015-09-17), Retrieved from the Internet: URL:<http://www.medscape.com/viewarticle/850862> [retrieved on 2015-12-21]

Dan Margolies: "Novel cancer treatment at KU signals start of 'Remarkable Revolution'", Kansas Health Institute , 10 November 2015 (2015-11-10), Retrieved from the Internet: URL:<http://www.khi.org/news/article/novel-cancer-treatment-at-ku-signals-start-of-remarkable-revolution> [retrieved on 2015-12-21]

SHANKS NIAL ET AL: "Are animal models predictive for humans?", PHILOSOPHY, ETHICS, AND HUMANITIES IN MEDICINE, BIOMED CENTRAL LTD, LO, vol. 4, no. 1, 15 January 2009 (2009-01-15), page 2, XP021052033, ISSN: 1747-5341, DOI: 10.1186/1747-5341-4-2

SEOK JUNHEE ET AL: "Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 110, no. 9, February 2013 (2013-02), pages 3507-3512, ISSN: 0027-8424

MAK ISABELLA W Y ET AL: "Lost in translation: animal models and clinical trials in cancer treatment", AMERICAN JOURNAL OF TRANSLATIONAL RESEARCH, vol. 6, no. 2, 2014, pages 114-118, ISSN: 1943-8141(print)

ERWIN M. LEE ET AL.: "Xenograft models for the preclinical valuation of new therapies in acute leukemia", LEUKEMIA & LYMPHOMA, vol. 48, no. 4, April 2007 (2007-04), pages 659-668,

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. En genetisk modifisert T-celle for å uttrykke en CAR hvor CAREN omfatter (a) et antigenbindende domene som er en anti-CD19 scFv som omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV. ID Nr.:20, (b) et ko-stimulerende 4-1BB-signalområde, og (c) et CD3 zeta-signalomene som omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV. ID Nr.: 24, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kreft i et menneske, hvor en remisjon av kreftformen er oppnådd, og hvor mennesket er resistent mot minst ett kjemoterapeutisk middel.

2. T-cellen for anvendelse i henhold til krav 1, hvor kreftformen omfatter en ikke-fast tumor slik som en hematologisk tumor.

3. T-cellen for anvendelse i henhold til krav 2, hvor kreftformen er leukemi eller lymfom.

4. T-cellen for anvendelse i henhold til krav 3, hvor leukemien enten er:

(i) an akutt leukemi eller kronisk leukemi; eller

(ii) akutt lymfocytt leukemi.

5. T-cellen for anvendelse i henhold til krav 1, hvor kreftformen er enten:

(i) pre-B akutt lymfocytt leukemi (pediatrisk indikasjon), voksen akutt lymfocytt leukemi, mantelcellelymfom eller diffust stort B-celle lymfom;

(ii) non-Hodgkins lymfom;

(iii) multiple myelom; eller

(iv) Hodgkins sykdom.

6. T-cellen for anvendelse i henhold til krav 1, hvor kreftformen er kronisk lymfocytt leukemi.

7. En T-celle genetisk konstruert for å uttrykke en CAR, hvor CAREN omfatter (a) et antigenbindende domene som er et anti-CD19 scFv som omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV. ID Nr.:20, (b) en ko-stimulerende 4-1BB-signalområde, og (c) en CD3 zeta-signalomene som omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV. ID Nr.: 24, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kreft, som omfatter å administrere nevnte T-celle til et menneske diagnostisert med kreft, hvor nevnte fremgangsmåte genererer en

populasjon av genetisk konstruert T-celler som forblir i mennesket i minst åtte måneder, ni måneder, ti måneder, elleve måneder, tolv måneder, to år, eller tre år etter administrering, og hvor mennesket er resistent mot minst ett kjemoterapeutisk middel.

5 **8.** T-cellen for anvendelse i henhold til krav 7, hvor den vedvarende populasjonen av genetisk konstruerte T-celler omfatter minst én celle valgt fra gruppen som består av en T-celle som ble administrert til mennesket, en etterkommer av en T-celle som ble administrert til mennesket, og en kombinasjon derav.

10 **9.** T-cellen for anvendelse i henhold til krav 7, hvor den vedvarende populasjonen av genetisk konstruert T-celler omfatter en hukommelses-T-celle.

15 **10.** En T-celle genetisk konstruert for å uttrykke en CAR, hvor CAREN omfatter (a) et antigenbindende domene som er et anti-CD19 scFv som omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV. ID Nr.:20, (b) en 4-1BB ko-stimulerende signalområde, og (c) et CD3 zeta-signalomene som omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV. ID Nr.: 24, for
20 anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kreft, som omfatter å administrere nevnte T-celle til et menneske diagnostisert med kreft, hvor nevnte fremgangsmåte ekspanderer en populasjon av genetisk konstruerte T-celler i mennesket, og hvor den administrerte genetisk konstruerte T-cellen produserer en populasjon av etterkommer-T-celler i mennesket, og hvor mennesket er resistent mot minst ett kjemoterapeutisk middel.

25 **11.** T-cellen for anvendelse i henhold til krav 10, hvor etterkommer T-cellene i mennesket omfatter en hukommelses-T-celle.

30 **12.** T-cellen for anvendelse i henhold til krav 10, hvor populasjonen av etterkommer-T-celler forblir i mennesket i minst tre måneder, fire måneder, fem måneder, seks måneder, sju måneder, åtte måneder, ni måneder, ti måneder, elleve måneder, tolv måneder, to år, eller tre år etter administrering.

35 **13.** T-cellen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 7-12, hvor kreftformen er som definert i et hvilket som helst av kravene 2-5 eller hvor kreftformen er kronisk lymfocytisk leukemi.

40 **14.** T-cellen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 6, 7 eller 10, hvor mennesket har kronisk lymfocytisk leukemi som er refraktær CD19+ leukemi og lymfom.

15. T-cellen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-14, hvor T-cellen er en autolog eller allogen celle.

16. T-cellen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-15, hvor nevnte celle er administrert etter B-celle-ablativ terapi slik som med midler som reagerer med CD20, f.eks. Rituxan.

17. T-cellen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-16, hvor nevnte celle er administrert i en farmasøytisk sammensetning ved en dosering på 10^4 til 10^9 celler/kg kroppsvekt eller 10^5 til 10^6 celler/kg kroppsvekt.

18. T-cellen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-17 hvor:

(i) det ko-stimulerende 4-1 BB-signalområdet omfatter aminosyre-sekvensen angitt i SEKV. ID Nr.: 23;

(ii) CAR omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV. ID Nr.: 12;

(iii) anti-CD19 scFv er kodet av SEKV. ID Nr.: 14;

(iv) 4-1BB-signalområdet er kodet av SEKV. ID Nr.: 17 og CD3 zeta-signalomenet er kodet av SEKV. ID Nr.: 18;

(v) anti-CD19 scFv er kodet av SEKV. ID Nr.: 14, 4-1BB-signalområdet er kodet av SEKV. ID Nr.: 17 og CD3 zeta-signalomenet er kodet av SEKV. ID Nr.: 18; eller

(vi) CAR er kodet av nukleinsyresekvensen angitt i SEKV. ID Nr.: 8.