



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2856876 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 35/12 (2015.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
C12N 7/00 (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.06.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.01.31
(86)	European Application Nr.	14185125.3
(86)	European Filing Date	2008.03.31
(87)	The European Application's Publication Date	2015.04.08
(30)	Priority	2007.03.30, US, 921144 P
(84)	Designated Contracting States:	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
(62)	Divided application	EP2537416, filing date 2008.03.31
(73)	Proprietor	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10021, US-USA
(72)	Inventor	Sadelain, Michel, 444 Central Park West, Apt. 8H, New York, NY 10025, US-USA Stephan, Matthias, 111 Queensberry St. Apt. 14, Boston, MA 02215, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Denmark A/S, Arne Jacobsens Allé 15, DK-2300 KØBENHAVN S, Danmark

(54)	Title	Constitutive expression of costimulatory ligands on adoptively transferred T lymphocytes
(56)	References Cited:	KOWOLIK CLAUDIA M ET AL: "CD28-costimulation provided through a CD19-specific chimeric immunoreceptor enhances in vivo persistence and anti-tumor efficacy of adoptively transferred T cells.", BLOOD, vol. 106, no. 11, Part 1, November 2005 (2005-11), page 372A, XP009130374, & 47TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; ATLANTA, GA, USA; DECEMBER 10-13, 2005 ISSN: 0006-4971, GADE TERENCE P F ET AL: "Targeted elimination of prostate cancer by genetically directed human T lymphocytes", CANCER RESEARCH, vol. 65, no. 19, October 2005 (2005-10), page 9080, XP002571428, ISSN: 0008-5472, MELERO I ET AL: "AMPLIFICATION OF TUMOR IMMUNITY BY GENE TRANSFER OF

THE CO-STIMULATORY 4-1BB LIGAND: SYNERGY WITH THE CD28 CO-STIMULATORY PATHWAY", EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, WILEY - V C H VERLAG GMBH & CO. KGAA, DE, vol. 28, no. 3, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 1116-1121, XP000914703, ISSN: 0014-2980, GROSENBAACH D W ET AL: "A recombinant vector expressing transgenes for four T-cell costimulatory molecules (OX40L, B7-1, ICAM-1, LFA-3) induces sustained CD4+ and CD8+ T-cell activation, protection from apoptosis, and enhanced cytokine production", CELLULAR IMMUNOLOGY, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 222, 1 March 2003 (2003-03-01), pages 45-57, XP002995005, ISSN: 0008-8749, BRENTJENS RENIER J ET AL: "Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15", NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 9, no. 3, 1 March 2003 (2003-03-01), pages 279-286, XP002389127, ISSN: 1078-8956, XIAO-SONG ZHONG ET AL: "Chimeric Antigen Receptors Combining 4-1BB and CD28 Signaling Domains Augment PI3kinase/AKT/Bcl-XL Activation and CD8+ T Cell-mediated Tumor Eradication", MOLECULAR THERAPY, vol. 18, no. 2, 1 February 2010 (2010-02-01), pages 413-420, XP055023623, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2009.210, MAUS M V ET AL: "Ex vivo expansion of polyclonal and antigen-specific cytotoxic T lymphocytes by artificial APCs expressing ligands for the T-cell receptor, CD28 and 4-1 BB", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 20, no. 2, 1 February 2002 (2002-02-01), pages 143-148, XP002225278, ISSN: 1087-0156, SADELAIN M ET AL: "TARGETING TUMOURS WITH GENETICALLY ENHANCED T LYMPHOCYTES", NATURE REVIEWS. CANCER, NATURE PUBLISHING GROUP, LONDON, GB, vol. 3, no. 1, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 35-45, XP009026020, ISSN: 1474-175X, ZHONG ET AL: "Integrated CD28 and 4-1BB Signals Strongly Potentiate CD8+ T Cell Mediated eradication of Metastatic Prostate Cancer", MOLECULAR THERAPY, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 13, 1 January 2006 (2006-01-01), page S103, XP005675376, ISSN: 1525-0016, C.M. KOWOLIK ET AL: "CD28 Costimulation Provided through a CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor Enhances In vivo Persistence and Antitumor Efficacy of Adoptively Transferred T Cells", CANCER RESEARCH, vol. 66, no. 22, 15 November 2006 (2006-11-15), pages 10995-11004, XP055044266, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0160, STEPHAN MATTHIAS T ET AL: "T cell-encoded CD80 and 4-1BBL induce auto- and transcostimulation, resulting in potent tumor rejection", NATURE MEDICINE, vol. 13, no. 12, December 2007 (2007-12), pages 1440-1449, XP002571429, ISSN: 1078-8956

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.** T-celle omfattende:

en rekombinant antigenreseptor som binder et antigen; og
en rekombinant kostimulatorisk ligand som er CD80 eller 4-1BBL.

2. T-cellen ifølge krav 1, hvori T-cellen er transdusert med en nukleinsyre som koder for den kostimulatoriske liganden.

3. T-celle omfattende:

en rekombinant antigenreseptor som binder et antigen; og
en vektor som koder for en kostimulatorisk ligand, der den kostimulatoriske liganden er CD80 eller 4-1BBL.

4. T-cellen ifølge krav 3, hvori vektoren er en viral vektor.

5. T-cellen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori den kostimulatoriske liganden er konstitutivt eller induserbart uttrykt på T-cellens overflate.

6. T-cellen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori den kostimulatoriske liganden er 4-1BBL.

7. T-cellen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori den kostimulatoriske liganden er CD80.

8. T-cellen ifølge krav 6 eller krav 7, hvori den kostimulatoriske liganden er konstitutivt uttrykt på T-cellens overflate.

9. T-cellen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori T-cellen er en cytotoksisk T-lymfocyt (CTL) eller en regulatorisk T-celle.

10. T-cellen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori den rekombinante antigenreseptoren er en kimær antigenreseptor (CAR).

11. T-cellen ifølge krav 10, hvori CAR-en omfatter et CD28-signaleringsselement.

12. T-cellen ifølge krav 10, hvori den kimære antigenreseptoren er Pz1 eller hvori den kimære antigenreseptoren er P28z.

5 **13.** T-cellen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori den rekombinante antigenreseptoren er konstitutivt uttrykt på T-cellens overflate.

14. T-cellen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori den kostimulatoriske liganden er kodet av en retroviral vektor.

10 **15.** T-cellen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori antigenet er valgt fra gruppen bestående av prostataspesifikk membranantigen (PSMA), karsinoembryonisk antigen (CEA), IL13R alfa, her-2, CD19, NY-ESO-1, HIV-1 Gag, Lewis Y, Mart-1, gp100, tyrosinase, WT-1, hTERT og mesotelin.

15 **16.** T-cellen ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 og 4 til 15, hvori T-cellen ytterligere omfatter en andre rekombinant kostimulatorisk ligand.

20 **17.** T-cellen ifølge krav 16, hvori den andre rekombinante kostimulatoriske liganden er valgt fra gruppen bestående av OX40L, CD70, LIGHT, CD30L og CD86.

18. Sett for anvendelse i behandling av en neoplasi, en autoimmun lidelse eller en allogene transplantasjon, der settet omfatter en T-celle ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17.

25 **19.** T-celle for anvendelse i behandling eller forebygging av en neoplasi hos et individ, der T-cellen omfatter:

en kimær antigenreseptor som binder et tumorantigen; og
en rekombinant kostimulatorisk 4-1BBL-ligand.

30 **20.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i behandling av en neoplasi, der sammensetningen omfatter en virkningsfull mengde av T-cellen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 17 og en farmasøytisk akseptabel eksipient.

35 **21.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse i behandling av en neoplasi ifølge krav 20, der sammensetningen ytterligere omfatter et cytokin valgt fra gruppen bestående av IL-2, IL-3, IL-6, IL-11, IL-12, IL-7, IL-15, IL-21,

granulocyt-makrofag-koloni-stimulerende faktor, alfa-, beta- eller gamma-interferon og erythropoietin.

- 5 **22.** T-cellen for anvendelse ifølge krav 19 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 20 eller 21, hvori:
neoplasien er valgt fra gruppen bestående av prostatakraft, kolonkraft, brystkraft og glioblastom; og/eller
tumorantigenet er valgt fra gruppen bestående av prostataspesifikk membranantigen (PSMA), CD19, NY-ESO-1, WT-1, hTERT og mesotelin.