



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2872171 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.03.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.01.06
(86)	European Application Nr.	13817210.1
(86)	European Filing Date	2013.07.12
(87)	The European Application's Publication Date	2015.05.20
(30)	Priority	2012.07.13, US, 201261671482 P 2013.03.14, US, 201361782982 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, USA The Children's Hospital of Philadelphia, 34th and Civic Center Boulevard, Philadelphia, PA 19104, USA
(72)	Inventor	JUNE, Carl, H., 409 Baird Road, Merion Station, PA 19066, USA LEVINE, Bruce, L., 1258 Liberty Bell Drive, Cherry Hill, NJ 08003, USA KALOS, Michael D., 716 Carpenter Lane, Philadelphia, PA 19119, USA GRUPP, Stephan, 107 Llandaff Road, Havertown, PA 19083, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	TOXICITY MANAGEMENT FOR ANTI-TUMOR ACTIVITY OF CARS
(56)	References Cited:	US-A1- 2010 273 797, WO-A1-2012/079000, US-A1- 2009 325 167 MORGAN ET AL.: 'Case Report of a Serious Adverse Event Following the Administration of T Cells Transduced With a Chimeric Antigen Receptor Recognizing ErbB2.' MOL THER. vol. 18, no. 4, 23 February 2010, pages 843 - 851, XP055023624 KALOS ET AL.: 'T Cells with Chimeric Antigen Receptors Have Potent Antitumor Effects and Can Establish Memory in Patients with Advanced Leukemia.' SCI TRANSL MED. vol. 3, no. 95, 10 August 2011, pages 1 - 21, XP002667262 CARLOS A RAMOS ET AL: "Chimeric antigen receptor (CAR)-engineered lymphocytes for cancer therapy", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, vol. 11, no. 7, 1 July 2011 (2011-07-01), pages 855-873, XP55122639, ISSN: 1471-2598, DOI: 10.1517/14712598.2011.573476

J. N. KOCHENDERFER ET AL: "B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells", BLOOD, vol. 119, no. 12, 8 December 2011 (2011-12-08), pages 2709-2720, XP55145503, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2011-10-384388

RENIER BRENTJENS ET AL: "Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia With Genetically Targeted Autologous T Cells: Case Report of an Unforeseen Adverse Event in a Phase I Clinical Trial", MOLECULAR THERAPY, vol. 18, no. 4, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 666-668, XP55143817, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2010.31

GRAZYNA LIPOWSKA-BHALLA ET AL: "Targeted immunotherapy of cancer with CAR T cells: achievements and challenges", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 61, no. 7, 22 April 2012 (2012-04-22), pages 953-962, XP035074376, ISSN: 1432-0851, DOI: 10.1007/S00262-012-1254-0

DAVID L. PORTER ET AL: "Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 365, no. 8, 25 August 2011 (2011-08-25), pages 725-733, XP55052475, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1103849

G. A. Yanik ET AL: "The impact of soluble tumor necrosis factor receptor etanercept on the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell", Blood, 15 October 2008 (2008-10-15), pages 3073-3081, XP55236431, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/112/8/3073.full.pdf> [retrieved on 2015-12-15]

KEVIN J. CURRAN ET AL: "Chimeric antigen receptors for T cell immunotherapy: current understanding and future directions", THE JOURNAL OF GENE MEDICINE, vol. 14, no. 6, 27 June 2012 (2012-06-27), pages 405-415, XP55081970, ISSN: 1099-498X, DOI: 10.1002/jgm.2604

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 T-celle genetisk modifisert til å uttrykke en kimær antigenreseptor (CAR), hvor CAR-en omfatter et antigenbindende domene, et transmembrandomene, og et intracellulært signalereingsdomene som omfatter et 4-1BB signalereingsdomene, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en sykdom, forstyrrelse eller tilstand assosiert med en forhøyet ekspresjon av a tumor antigen, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere en først-linje terapi og en andre-linje terapi til en pasient som har behov for det, hvor første-linje terapien omfatter å administrere til pasienten en effektiv mengde av nevnte genetisk modifiserte T-celle, hvor den passende andre-linje terapien er en cytokininhiberende terapi som omfatter å administrere til pasienten en effektiv mengde av en cytokininhiberende forbindelse for å håndtere toksisiteten som er resultatet av administrering av den genetisk modifiserte T-cellen til pasienten, hvor cytokinet er valgt fra gruppen bestående av IL-1 (f.eks. IL-1 β), IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IL-1Ra, IL-2R, IFN- α , IFN- γ , MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, GM-CSF, G-CSF, CXCL9, CXCL10, CXCR faktorer, VEGF, RANTES, EOTAXIN, EGF, HGF, FGF- β , CD40, CD40L, ferritin, og hvilken som helst kombinasjon derav.
- 2.** Den genetisk modifiserte T-cellen for anvendelse i henhold til krav 1, hvor etter administreringen av første-linje terapien, blir cytokinnivåer i pasienten monitorert for å bestemme den passende typen av andre-linje terapi til å bli administrert til pasienten.
- 3.** Den genetisk modifiserte T-cellen for anvendelse i henhold til krav 2, hvor nevnte monitorering indikerer en økning i nivået av nevnte cytokin.
- 4.** Den genetisk modifiserte T-cellen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor den cytokininhiberende terapien er valgt fra gruppen bestående av et lite interfererende RNA (siRNA), et mikroRNA, en antisens nukleinsyre, et ribozym, en ekspresjonsvektor som koder for en transdominant negativ mutant, et antistoff, et peptid, et lite molekyl, et cytokininhiberende legemiddel, og hvilken som helst kombinasjon derav.
- 5.** Den genetisk modifiserte T-cellen for anvendelse i henhold til krav 2, hvor cytokinnivåene blir monitorert ved å detektere proteinnivået av cytokinet i en biologisk prøve fra pasienten.
- 6.** Den genetisk modifiserte T-cellen for anvendelse i henhold til krav 2, hvor cytokinnivåene blir monitorert ved å detektere nukleinsyrenivået av cytokinet i en biologisk prøve fra pasienten.

7. En cytokinininhibitor eller aktivator for anvendelse i en fremgangsmåte for å redusere eller å unngå en ugunstig effekt assosiert med administreringen av en T-celle genetisk modifisert til å uttrykke en CAR, hvor CAR-en omfatter et antigenbindende domene, et transmembrandomene, og et intracellulært signalereingsdomene som omfatter et 4-1BB signalereingsdomene, hvor fremgangsmåten omfatter å monitorere nivåene av et cytokin i en pasient, og

hvis nevnte cytokinnivåer er forhøyet, å administrere en effektiv mengde av en cytokinininhibitor til pasienten for å redusere de forhøyede cytokinnivåene som er resultatet av administreringen av den genetisk modifisert T-cellen, eller

hvis nevnte cytokinnivåer er undertrykket, å administrere en effektiv mengde av en cytokinaktivator til pasienten for å øke de undertrykkede cytokinnivåene som er resultatet av administreringen av den genetisk modifisert T-cellen,

hvor cytokinet er valgt fra gruppen bestående av IL-1 (f.eks. IL-1 β), IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IL-1Ra, IL-2R, IFN- α , IFN- γ , MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, GM-CSF, G-CSF, CXCL9, CXCL10, CXCR faktorer, VEGF, RANTES, EOTAXIN, EGF, HGF, FGF- β , CD40, CD40L, ferritin, og hvilken som helst kombinasjon derav.

8. Cytokininhibitoren eller aktivatoren for anvendelse i henhold til krav 7, hvor cytokininhibitoren er valgt fra gruppen bestående av et lite interfererende RNA (siRNA), et mikroRNA, en antisens nukleinsyre, et ribozym, en ekspresjonsvektor som koder for en transdominant negativ mutant, et intracellulært antistoff, et peptid, et lite molekyl, et cytokininhiberende legemiddel, og hvilken som helst kombinasjon derav.

9. Cytokininhibitoren eller aktivatoren for anvendelse i henhold til krav 7, hvor cytokinnivåene blir monitorert ved å detektere proteinnivået av cytokinet i en biologisk prøve fra pasienten.

10. Cytokininhibitoren eller aktivatoren for anvendelse i henhold til krav 7, hvor cytokinnivåene blir monitorert ved å detektere nukleinsyrenivået av cytokinet i en biologisk prøve fra pasienten.

11. Den genetisk modifiserte T-cellen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor det antigenbindende domenet som er målrettet mot et tumorantigen er fusjonert til et intracellulært signalereingsdomene av T-celle-antigenreseptor-kompleks zeta-kjede, hvor det antigenbindende domenet fortrinnsvis er målrettet mot CD19.

- 12.** Den genetisk modifiserte T-cellen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor CAR-en videre omfatter et CD3zeta signal-domene.
- 13.** Den genetisk modifiserte T-cellen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor sykdommen, forstyrrelsen eller tilstanden er kreft, fortrinnsvis en hematologisk malignitet eller en solid tumor.
- 14.** Den genetisk modifiserte T-cellen for anvendelse i henhold til krav 13, hvor den hematologiske maligniteten er valgt fra gruppen bestående av akutt leukemi (slik som akutt lymfocytisk leukemi, akutt myelocytisk leukemi, akutt myelogen leukemi og myeloblastisk-, promyelocytisk-, myelomonocytisk-, monocytisk- og erytroleukemi), kronisk leukemi (slik som kronisk myelocytisk (granulocytisk) leukemi, kronisk myelogen leukemi, og kronisk lymfocytisk leukemi), polycythemia vera, lymfom, Hodgkins sykdom, non-Hodgkins lymfom (indolente og høygradige former), multippel myelom, Waldenstroms makroglobulinemi, tung-kjedesykdom, myelodysplastisk syndrom, hårcelleleukemi, og myelodysplasi.
- 15.** Den genetisk modifiserte T-cellen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 6 og 11 til 14, hvor andre-linje terapien er en inhibitor av IL-6, fortrinnsvis tocilizumab.
- 16.** Cytokininhibitoren eller aktivatoren for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 7-10, hvor cytokininhibitoren er en inhibitor av IL-6, fortrinnsvis tocilizumab.