



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3004329 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 48/00 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61K 35/28 (2015.01)
A61K 35/30 (2015.01)
A61K 35/545 (2015.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
C12N 5/00 (2006.01)
C12N 9/64 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.07.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.03.04
(86)	European Application Nr.	14807405.7
(86)	European Filing Date	2014.06.04
(87)	The European Application's Publication Date	2016.04.13
(30)	Priority	2013.06.05, US, 201361831428 P 2014.03.07, US, 201461949847 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
(73)	Proprietor	Bellicum Pharmaceuticals, Inc., 2130 West Holcombe Boulevard Ste. 850, Houston, TX 77030, USA
(72)	Inventor	SLAWIN, Kevin, 2336 Underwood Boulevard, Houston, TX 77030, USA SPENCER, David, 2811 Prescott Street, Houston, TX 77025, USA FOSTER, Aaron, Edward, 2244 Swift Blvd, Houston, TX 77030, USA
(74)	Agent or Attorney	O3C Konsult AB, Pajalagatan 56, 16265 VÄLLINGBY, Sverige

(54)	Title	METHODS FOR INDUCING PARTIAL APOPTOSIS USING CASPASE POLYPEPTIDES
(56)	References Cited:	US-A1- 2011 286 980 US-A1- 2008 300 202 WO-A2-2008/006087 WO-A1-2011/146862 US-A1- 2006 263 368 M. SADELAIN ET AL: "The Basic Principles of Chimeric Antigen Receptor Design", CANCER

DISCOVERY, vol. 3, no. 4, April 2013 (2013-04), pages 388-398, XP055287277, US ISSN: 2159-8274, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0548
CRISTINA POP ET AL: "Mutations in the Procaspase-3 Dimer Interface Affect the Activity of the Zymogen +", BIOCHEMISTRY, vol. 42, no. 42, October 2003 (2003-10), pages 12311-12320, XP055310602, US ISSN: 0006-2960, DOI: 10.1021/bi034999p
H. R. STENNICKE ET AL: "Caspase-9 Can Be Activated without Proteolytic Processing", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 274, no. 13, 26 March 1999 (1999-03-26), pages 8359-8362, XP055310291, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.274.13.8359
YANG CHAO ET AL: "Engineering a Dimeric Caspase-9: A Re-evaluation of the Induced Proximity Model for Caspase Activation", ACTA CRYSTALLOGRAPHICA SECTION D: BIOLOGICAL CRYSTALLOGRAPHY., vol. 905, no. 6, 10 May 2005 (2005-05-10), page 921, XP55250949, DK ISSN: 0907-4449, DOI: 10.1371/journal.pbio.0030183

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. Multimerisk ligand til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft, idet fremgangsmåten omfatter styring av overlevelse av terapeutiske celler
5 hos et individ, hvori fremgangsmåten er **karakterisert ved**
 - a) transplantering av terapeutiske celler som omfatter nukleinsyre som koder for et kimært polypeptid omfattende et multimeriseringsområde og et kaspase-9-polypeptid omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 9 eller et modifisert kaspase-9-polypeptid inn i individet, hvori det modifiserte kaspase-9-
10 polypeptidet omfatter
 - (i) en aminosyresekvens som har minst 90 % sekvensidentitet til SEQ ID NO: 9, og
 - (ii) minst én aminosyresubstitusjon valgt fra gruppen bestående av S144A, S144D, Y153A, Y153F, S183A, S195A, S196A, S196D, S307A, D315A, A316G,
15 T317A, T317C, T317E, T317S, P318A, F319A, F319W, F326K, D327G, D327K, D327R, Q328K, Q328R, L329E, L329G, L329K, D330A, D330E, D330G, D330N, D330S, D330V, A331K, C403A, C403S, C403T, F404T, F404W, F404Y, N405A, N405F, N405Q, N405T, F406A, F406T, F406W og F406Y;
 - b) deretter administrering av den multimeriske liganden til individet i en
20 mengde som kan drepe mindre enn 50 % av transplanterte terapeutiske celler som uttrykker kaspase-9 polypeptidet, hvori et terapeutisk effektivt nivå av terapeutiske celler forblir aktivt i individet etter administrering av den multimeriske liganden; eller deretter administrering av den multimeriske liganden til individet i en mengde som kan drepe mindre enn 50 % av transplanterte terapeutiske celler
25 som uttrykker det modifiserte kaspase-9 polypeptidet, hvori et terapeutisk effektivt nivå av terapeutiske celler forblir aktivt i individet etter administrering av den multimeriske liganden; og hvori den multimeriske liganden binder seg til multimeriseringsområdet; og det modifiserte kaspase-9-polypeptidet har en langstrakt doseresponskurve som respons på den multimeriske liganden
30 sammenlignet med et kaspase-9 polypeptid som ikke er modifisert.
2. Multimerisk ligand til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av graft-versus-host-sykdom, idet fremgangsmåten omfatter styring av overlevelse av terapeutiske celler hos et individ, hvori fremgangsmåten er **karakterisert ved**

- a) transplantering av terapeutiske celler som omfatter nukleinsyre som koder for et kimært polypeptid omfattende et multimeriseringsområde og et kaspase-9-polypeptid omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 9 eller et modifisert kaspase-9-polypeptid inn i individet, hvori det modifiserte kaspase-9-polypeptidet omfatter
- (i) en aminosyresekvens som har minst 90 % sekvensidentitet til SEQ ID NO: 9, og
- (ii) minst én aminosyresubstitusjon valgt fra gruppen bestående av S144A, S144D, Y153A, Y153F, S183A, S195A, S196A, S196D, S307A, D315A, A316G, T317A, T317C, T317E, T317S, P318A, F319A, F319W, F326K, D327G, D327K, D327R, Q328K, Q328R, L329E, L329G, L329K, D330A, D330E, D330G, D330N, D330S, D330V, A331K, C403A, C403S, C403T, F404T, F404W, F404Y, N405A, N405F, N405Q, N405T, F406A, F406T, F406W og F406Y;
- b) deretter administrering av den multimeriske liganden til individet i en mengde som kan drepe mindre enn 50 % av transplanterte terapeutiske celler som uttrykker kaspase-9 polypeptidet, hvori et terapeutisk effektivt nivå av terapeutiske celler forblir aktivt i individet etter administrering av den multimeriske liganden; eller deretter administrering av den multimeriske liganden til individet i en mengde som kan drepe mindre enn 50 % av transplanterte terapeutiske celler som uttrykker det modifiserte kaspase-9 polypeptidet, hvori et terapeutisk effektivt nivå av terapeutiske celler forblir aktivt i individet etter administrering av den multimeriske liganden; og hvori den multimeriske liganden binder seg til multimeriseringsområdet; og det modifiserte kaspase-9-polypeptidet har en langstrakt doseresponskurve som respons på den multimeriske liganden sammenlignet med et kaspase-9 polypeptid som ikke er modifisert.
3. Den multimeriske liganden til anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori mindre enn 40 % av transplanterte terapeutiske celler som uttrykker kaspase-9 polypeptidet eller mindre enn 40 % av transplanterte terapeutiske celler som uttrykker det modifiserte kaspase-9 polypeptidet, blir drept etter anvendelse av den multimeriske liganden.
4. Den multimeriske liganden til anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, hvori de terapeutiske cellene videre uttrykker en kimær antigenreseptor.

5. Den multimeriske liganden til anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 4, hvori den minst ene aminosyresubstitusjonen er D330A, D330E eller N405Q.
- 5 6. Den multimeriske liganden til anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 5, hvori en tilleggsdose av den multimeriske liganden skal anvendes, hvorved minst 10 % av de transplanterte terapeutiske cellene som uttrykker kaspase-9-polypeptidet eller det modifiserte kaspase-9-polypeptidet, skal drepes sammenlignet med antallet av transplanterte celler før tilleggsdosen.
- 10 7. Multimerisk ligand til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft, idet fremgangsmåten omfatter styring av overlevelse av transplanterte terapeutiske celler hos et individ, hvori fremgangsmåten er **karakterisert ved**
- 15 a) transplantering av et første sett med terapeutiske celler inn i individet, hvori det første settet med terapeutiske celler omfatter (i) et polynukleotid som koder for et kimært polypeptid omfattende et multimeriseringsområde og et første kaspase-9-polypeptid omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 9 eller et første modifisert kaspase-9-polypeptid omfattende en aminosyresekvens som har minst 90 % sekvensidentitet til SEQ ID NO: 9, og (ii) en kimær antigenreseptor;
- 20 b) transplantering av et andre sett med terapeutiske celler til individet, hvori det andre settet med terapeutiske celler omfatter (i) et polynukleotid som koder for et kimært polypeptid omfattende et multimeriseringsområde og et andre modifisert kaspase-9-polypeptid omfattende en aminosyresekvens som har minst 90 % sekvensidentitet til SEQ ID NO: 9, og (ii) en kimær antigenreseptor; hvori det første
- 25 caspase-9-polypeptidet, eller det første modifiserte kaspase-9-polypeptidet, og det andre modifiserte kaspase-9-polypeptidet, omfatter forskjellige aminosyresekvenser og har forskjellige basale aktiviteter, forskjellige IC₅₀ -er og/eller forskjellige langstrakte doseresponskurver; og de første og andre modifiserte kaspase-9-polypeptidene hver omfatter en annen aminosyresubstitusjon valgt fra gruppen bestående av S144A,
- 30 S144D, Y153A, Y153F, S183A, S195A, S196A, S196D, S307A, D315A, A316G, T317A, T317C, T317E, T317S, P318A, F319A, F319W, F326K, D327G, D327K, D327R, Q328K, Q328R, L329E, L329G, L329K, D330A, D330E, D330G, D330N, D330S, D330V, A331K, C403A, C403S, C403T, F404T, F404W, F404Y, N405A, N405F, N405Q, N405T, F406A, F406T, F406W og F406Y; og

- c) administrere den multimeriske liganden til individet i en mengde som kan drepe mer av det første settet av terapeutiske celler enn det andre settet av terapeutiske celler, hvori et terapeutisk effektivt nivå av terapeutiske celler i det andre settet forblir aktivt i individet etter administrering av den multimeriske liganden, og
- 5 hvori den multimeriske liganden binder seg til multimeriseringsområdene.

8. Multimerisk ligand til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av graft-versus-host-sykdom, idet fremgangsmåten omfatter styring av overlevelse av terapeutiske celler hos et individ, hvori fremgangsmåten er **karakterisert ved**
- 10 a) transplantering av et første sett med terapeutiske celler inn i individet, hvori det første settet med terapeutiske celler omfatter (i) et polynukleotid som koder for et kimært polypeptid omfattende et multimeriseringsområde og et første kaspase-9-polypeptid omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 9 eller et første modifisert kaspase-9-polypeptid omfattende en aminosyresekvens som har
- 15 minst 90 % sekvensidentitet til SEQ ID NO: 9, og (ii) en kimær antigenreseptor;
- b) transplantering av et andre sett med terapeutiske celler til individet, hvori det andre settet med terapeutiske celler omfatter (i) et polynukleotid som koder for et kimært polypeptid omfattende et multimeriseringsområde og et andre modifisert kaspase-9-polypeptid omfattende en aminosyresekvens som har minst 90 %
- 20 sekvensidentitet til SEQ ID NO: 9, og (ii) en kimær antigenreseptor; hvori det første caspase-9-polypeptidet, eller det første modifiserte kaspase-9-polypeptidet, og det andre modifiserte kaspase-9-polypeptidet, omfatter forskjellige aminosyresekvenser og har forskjellige basale aktiviteter, forskjellige IC₅₀ -er og/eller forskjellige langstrakte doseresponskurver; og de første og andre modifiserte kaspase-9-polypeptidene hver
- 25 omfatter en annen aminosyresubstitusjon valgt fra gruppen bestående av S144A, S144D, Y153A, Y153F, S183A, S195A, S196A, S196D, S307A, D315A, A316G, T317A, T317C, T317E, T317S, P318A, F319A, F319W, F326K, D327G, D327K, D327R, Q328K, Q328R, L329E, L329G, L329K, D330A, D330E, D330G, D330N, D330S, D330V, A331K, C403A, C403S, C403T, F404T, F404W, F404Y, N405A,
- 30 N405F, N405Q, N405T, F406A, F406T, F406W og F406Y; og
- c) administrere den multimeriske liganden til individet i en mengde som kan drepe mer av det første settet av terapeutiske celler enn det andre settet av terapeutiske celler, hvori et terapeutisk effektivt nivå av terapeutiske celler i det andre

settet forblir aktivt i individet etter administrering av den multimeriske liganden, og hvori den multimeriske liganden binder seg til multimeriseringsområdene.

9. Den multimeriske liganden til anvendelse ifølge krav 7 eller 8, hvori en
5 tilleggsdose av den multimeriske liganden anvendes, hvorved minst 10 % av de transplanterte terapeutiske cellene som uttrykker det første eller den andre kaspase-9-polypeptidet, blir drept sammenlignet med antallet av transplanterte celler før tilleggsdosen.
- 10 10. Den multimeriske liganden til anvendelse ifølge krav 7, 8 eller 9, hvori den minst ene aminosyresubstitusjonen er D330A, D330E eller N405Q.
11. Den multimeriske liganden til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori de terapeutiske cellene er valgt fra gruppen bestående av
15 hematopoietiske stamceller, mesenkymale stamceller (MSC), plasma (B)-celler, myocytter, dreperceller (NK-celler), makrofager, tumorinfiltrerende lymfocytter (TIL) og T-celler.
12. Den multimeriske liganden til anvendelse ifølge hvilke som helst av
20 kravene 1 til 11, hvori hvor multimeriseringsområdet er et FKBP12-variantområde som binder seg til AP1903 eller AP20187.
13. Den multimeriske liganden til anvendelse ifølge krav 12, hvori FKBP12-variantområdet er et FKBP12v36-område.
- 25 14. Den multimeriske liganden til anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 13, hvori liganden er AP1903 eller AP20187.
15. Den multimeriske liganden til anvendelse ifølge hvilke som helst av
30 kravene 1 til 14, hvori flere doser av multimerisk ligand skal anvendes, med en opptrapping av doseringsnivåene mellom de flere dosene og opptrapping av doseringsnivåer øker antallet av terapeutiske celler som blir drept.

16. Den multimeriske liganden til anvendelse ifølge krav 15, hvori dosen trappes opp fra 0,01 mg/kg til 1 mg/kg.

17. Den multimeriske liganden til anvendelse ifølge hvilke som helst av
5 kravene 4 til 16, hvori den kimære antigenreseptoren er en kimær T-cellereseptor.

18. Den multimeriske liganden til anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 17, hvori individet er et menneske.