



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3039040 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 35/14 (2015.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.03.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.12.22
(86)	European Application Nr.	14756036.1
(86)	European Filing Date	2014.08.26
(87)	The European Application's Publication Date	2016.07.06
(30)	Priority	2013.08.26, EP, 13181668
(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	Abken, Hinrich, Am Beethovenpark 24, 50935 Köln, Tyskland Hombach, Andreas, Parkstrasse 10, 50321 Brühl, Tyskland Chmielewski, Markus, Göppinger Strasse 21g, 50739 Köln, Tyskland
(72)	Inventor	CHMIELEWSKI, Markus, Göppinger Strasse 21g, 50739 Köln, Tyskland HOMBACH, Andreas, Parkstr. 10, 50321 Brühl, Tyskland ABKEN, Hinrich, Am Beethovenpark 24, 50935 Köln, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI CD30 CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR AND ITS USE**

(56) References
Cited:

DE-A1- 19 640 733
A. HOMBACH ET AL.: "Characterization of a chimeric T-cell receptor with specificity for the Hodgkin's lymphoma-associated CD30 antigen.", JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY, vol. 22, no. 6, November 1999 (1999-11), pages 473-480, XP001109096, USA
D. KOFLER ET AL.: "CD28 costimulation impairs the efficacy of a redirected T-cell antitumor attack in the presence of regulatory T cells which can be overcome by preventing lck activation.", MOLECULAR THERAPY, vol. 19, no. 4, April 2011 (2011-04), pages 760-767, XP055066111,
DI STASI A. ET AL.: "T lymphocytes coexpressing CCR4 and a chimeric antigen receptor targeting CD30 have improved homing and antitumor activity in a Hodgkin tumor model.", BLOOD, vol. 113, no. 25, 18 June 2009 (2009-06-18), pages 6392-6402,
"Inaugural-Dissertation" In: Ederer C.: "CCR7- T-Zellen benötigen CD28-OX40 Kostimulation für die Immunorezeptor-vermittelte Tumorlyse", April 2009 (2009-04), Universität zu Köln
HOMBACH A. ET AL.: "Superior therapeutic index in lymphoma therapy: CD30+ CD34+

hematopoietic stem cells resist a chimeric antigen receptor T-cell attack", MOL. THER., vol. 24, no. 8, August 2016 (2016-08), pages 1423-1434,

WANG L.F. & YU M.: "Epitope identification and discovery using phage display libraries: Applications in vaccine development and diagnostics", CURRENT DRUG TARGETS, vol. 5, 2004, pages 1-15,

HOMBACH A ET AL.: "T-cell activation by recombinant receptors: CD28 costimulation is required for interleukin 2 secretion and receptor-mediated T-cell proliferation but does not affect receptor-mediated target cell lysis", CANCER RES., vol. 61, 2001, pages 1976-1982,

RAMOS C.A. ET AL.: "Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirected lymphocytes", J. CLIN. INVEST., vol. 127, no. 9, 2017, pages 3462-6471,

B. SAVOLDO ET AL.: "Epstein Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes expressing the anti-CD30zeta artificial T-cell receptor for immunotherapy of Hodgkin disease.", BLOOD, vol. 110, no. 7, 1 October 2007 (2007-10-01), pages 2620-2630, XP002718444, USA

S. RIDDELL & U. PROTZER: "Carving the CAR", GENE THERAPY, vol. 17, 2010, pages 1191-1192, XP002718446,

A. HOMBACH ET AL.: "Adoptive immunotherapy with genetically engineered T cells: modification of the IgG1 Fc 'spacer' domain in the extracellular moiety of chimeric antigen receptors avoids 'off-target' activation and unintended initiation of an innate immune response.", GENE THERAPY, vol. 17, no. 10, October 2010 (2010-10), pages 1206-1213, XP002718447,

ANDREAS A HOMBACH ET AL: "Superior Therapeutic Index in Lymphoma Therapy: CD30+ CD34+ Hematopoietic Stem Cells Resist a Chimeric Antigen Receptor T-cell Attack", MOLECULAR THERAPY, vol. 24, no. 8, 1 August 2016 (2016-08-01) , pages 1423-1434, XP055336226, GB ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2016.82

ANDREAS A. HOMBACH ET AL: "Shared target antigens on cancer cells and tissue stem cells: go or no-go for CAR T cells?", EXPERT REVIEW OF CLINICAL IMMUNOLOGY, vol. 13, no. 2, 21 February 2017 (2017-02-21), pages 151-155, XP055414305, GB ISSN: 1744-666X, DOI: 10.1080/1744666X.2016.1221763

CHENG T.L. & ROFFLER S.: "Membrane-tethered proteins for basic research, imaging and therapy.", MED. RES. REVIEWS, vol. 28, no. 6, 2008, pages 885-928,

CHMIELEWSKI M., HOMBACH A.A. & ABKEN H.: "CD28 cosignaling does not affect the activation threshold in a chimeric antigen receptor-redirected T-cell attack", GENE THER., vol. 18, 2011, pages 62-72,

SCHUBERT P.C. ET AL.: "Treatment of malignant pleural mesothelioma by fibroblast activation protein-specific re-directed T cells.", J. TRANSL. MED., vol. 11, 187, 2013,

HOMBACH A ET AL.: "Tumor-specific T cell activation by recombinant immunoreceptors: CD3zeta signaling and CD28 costimulation are simultaneously required for efficient IL-2 secretion and can be integrated into one combined CD28/CD3zeta signaling receptor molecule.", J. IMMUNOL., vol. 137, 2001, pages 6123-6131,

HOMBACH A. ET AL.: "T cell activation by recombinant Fc ϵ R1 gamma-chain immune receptors: an extracellular spacer domain impairs antigen-dependent T cell activation but not antigen recognition.", GENE THERAPY, vol. 7, 2000, pages 1067-1075,

A. HOMBACH ET AL.: "An anti-CD30 chimeric receptor that mediates CD3-zeta-independent T-cell activation against Hodgkin's lymphoma cells in the presence of soluble CD30.", CANCER RESEARCH, vol. 58, no. 6, 15 March 1998 (1998-03-15) , pages 1116-1119, XP002718445, USA

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/>

[EP3039040]

1

Patentkrav

1. Kimær antigenreseptor (CAR) -polypeptid, der CAR-en inneholder minst følgende domener fra N-terminalen til C-terminalen:

5 i) et anti-CD30-enkeltkjedet antistoff-domene HRS3 scFv-peptid ifølge SEQ ID NO. 2,

ii) eventuelt et spacerdomene;

iii) et transmembrandomene; og

iv) et cytoplasmisk domene omfattende:

10 - et cytoplasmisk CD28-signaleringsdomene med SEQ ID NO:6, og som mangler Ick-bindingsmotivet, og

- et CD3-zeta eller et FcepsilonRlgamma-signaleringsdomene.

2. CAR-polypeptidet ifølge krav 1, ytterligere omfattende en ledersekvens som
15 befinner seg N-terminalt for HRS3-domenet.

3. CAR-polypeptidet ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori
spacerdomenet er et IgG1 CH2CH3-domene kodet av SEQ ID NO:5 eller en variant
derav som har minst 70 % identitet med dette.

20

4. CAR-polypeptidet ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori
transmembrandomenet er avledet fra CD28.

5. CAR-polypeptidet ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori
25 CD3zeta-signaleringsdomenet er CD3 zeta-signaleringsdomenet ifølge SEQ. ID.
No. 7, eller hvori FcepsilonRlgamma-signaleringsdomenet er Fc-epsilon-RI-
gammalsignaleringsdomenet ifølge SEQ. ID. No. 8.

6. CAR-polypeptidet ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori CAR-
30 en er

(i) et polypeptid ifølge Seq. ID. No. 3, eller

(ii) et polypeptid med en sekvens som har minst 90 % identitet med Seq. ID. No. 3, hvori CD28-signaleringsdomenet mangler det Ick-bindende motivet.

[EP3039040]

2

- 7.** T-celle omfattende en CAR ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene.
- 8.** T-cellen ifølge krav 7, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av
5 CD30+-leukemi eller CD30+-lymfom.
- 9.** T-cellen for anvendelse ifølge krav 8, hvori CD30+-leukemien eller CD30+-
lymfomet er valgt fra gruppen bestående av Hodgkins lymfom, anaplastisk
10 storcellet lymfom, akutt lymfocytisk leukemi, kutant lymfom, mycosis fungoides,
lymfoproliferative sykdommer, systemisk mastocytose, stamcelleavlede
maligniteter, kreftstamceller, særlig hvori CD30+-kreften er et B-celle-lymfom,
særlig et Hodgkins lymfom eller non-Hodgkins B-celle-lymfom eller et T-celle-
lymfom, særlig mycosis fungoides eller Sezary-lymfom.
- 10.** Nukleinsyremolekyl som koder for polypeptidet ifølge et hvilket som helst av
15 kravene 1 til 6.
- 11.** Nukleinsyren ifølge krav 10, med sekvensen ifølge SEQ ID NO:4.
- 12.** Vektor omfattende nukleinsyresekvensen ifølge krav 10 eller 11.
20
- 13.** Celle, cellelinje eller vertscelle inneholde en vektor ifølge krav 12 eller et
nukleinsyremolekyl ifølge krav 10 eller 11.
- 14.** Kit inneholdende et polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6; en
25 nukleinsyre ifølge krav 10 eller 11; en vektor ifølge krav 12; en celle og/eller
cellelinje eller en vertscelle ifølge krav 13, hvilket kit er egnet for anvendelse
i produksjon av T-celler som uttrykker CAR-en.
- 15.** *in vitro*-fremgangsmåte for å forbedre persistensen og amplifikasjonen til en
30 lymfocytt ved ekspresjon av en kimær antigenreseptor som definert i et hvilket
som helst av kravene 1-6 gjennom genteknologi.