



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3102609 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 5/0783 (2010.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.12.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.08.28
(86)	European Application Nr.	15746399.3
(86)	European Filing Date	2015.02.04
(87)	The European Application's Publication Date	2016.12.14
(30)	Priority	2014.02.04, US, 201461935833 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	The United States of America, as Represented by The Secretary, Department of Health and Human Services, Office of Technology Transfer National Institutes of Health 6701 Rockledge Drive Suite 700, MSC 7788, Bethesda, Maryland 20892- 7788, USA Kite Pharma, Inc., 2400 Broadway, Santa Monica, CA 90404, USA
(72)	Inventor	BETTER, Marc, 2225 Colorado Avenue, Santa Monica, California 90404, USA FELDMAN, Steven A., National Cancer Institute 10, Center Dr., Bethesda, Maryland 20892-1201, USA ROSENBERG, Steven A., National Cancer Institute 10, Center Dr., Bethesda, Maryland 20892-1201, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS FOR PRODUCING AUTOLOGOUS T CELLS USEFUL TO TREAT B CELL MALIGNANCIES AND OTHER CANCERS AND COMPOSITIONS THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/072288 WO-A1-2012/138475 WO-A2-2013/040557 EP-A1- 2 267 118 WO-A1-2015/162211 KATSUYUKI DODO ET AL: "An Efficient Large-Scale Retroviral Transduction Method Involving Preloading the Vector into a RetroNectin-Coated Bag with Low-Temperature Shaking", PLOS ONE, vol. 9, no. 1, 15 January 2014 (2014-01-15), pages e86275, XP055109271, ISSN: 1932- 6203, DOI: 10.1371/journal.pone.0086275 A D KAISER ET AL: "Towards a commercial process for the manufacture of genetically modified

T cells for therapy", *CANCER GENE THERAPY*, vol. 22, no. 2, 23 January 2015 (2015-01-23), pages 72 - 78, XP055211554, ISSN: 0929-1903, DOI: 10.1038/cgt.2014.78

BARBARA TUMAINI ET AL: "Simplified process for the production of anti-CD19-CAR-engineered T cells", *CYTOTHERAPY*, vol. 15, no. 11, 1 November 2013 (2013-11-01), pages 1406 - 1415, XP055211897, ISSN: 1465-3249, DOI: 10.1016/j.jcyt.2013.06.003

KOCHENDERFER, JN ET AL.: "Construction And Pre-Clinical Evaluation Of An Anti- CD 19 Chimeric Antigen Receptor.", *J IMMUNOTHER.*, vol. 32, no. 7, September 2009 (2009-09-01), pages 689 - 702, XP009133189

BEYER, M ET AL.: "CD 4+ CD 25highFOXP3+ Regulatory T Cells In Peripheral Blood Are Primarily Of Effector Memory Phenotype.", *JCO.*, vol. 25, no. 18, 20 June 2007 (2007-06-20), pages 2628 - 263, XP055237239, ISSN: 0732-183x

C.H.J. LAMERS ET AL: "Retronectin -assisted retroviral transduction of primary human T lymphocytes under good manufacturing practice conditions: tissue culture bag critically determines cell yield", *CYTOTHERAPY*, vol. 10, no. 4, 1 January 2008 (2008-01-01), GB, pages 406 - 416, XP055390268, ISSN: 1465-3249, DOI: 10.1080/14653240801982961

ANDREW R. MEDVEC ET AL: "Improved Expansion and In Vivo Function of Patient T Cells by a Serum-free Medium", *MOLECULAR THERAPY- METHODS & CLINICAL DEVELOPMENT*, vol. 8, 1 March 2018 (2018-03-01), GB, pages 65 - 74, XP055549838, ISSN: 2329-0501, DOI: 10.1016/j.omtm.2017.11.001

TANGYING LILY LU ET AL: "A Rapid Cell Expansion Process for Production of Engineered Autologous CAR-T Cell Therapies", *HUMAN GENE THERAPY METHODS*, vol. 27, no. 6, 1 December 2016 (2016-12-01), pages 209 - 218, XP055389324, ISSN: 1946-6536, DOI: 10.1089/hgtb.2016.120

LAMERS C H J ET AL: "Protocol for gene transduction and expansion of human T lymphocytes for clinical immunogene therapy of cancer", *CANCER GENE THERAPY*, APPLETON & LANGE, GB, vol. 9, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 613 - 623, XP003020145, ISSN: 0929-1903, DOI: 10.1038/SJ.CGT.7700477

E COSTELLO ET AL: "Gene transfer into stimulated and unstimulated T lymphocytes by HIV-1-derived lentiviral vectors", *GENE THERAPY*, vol. 7, no. 7, 1 April 2000 (2000-04-01), GB, pages 596 - 604, XP055455146, ISSN: 0969-7128, DOI: 10.1038/sj.gt.3301135

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. Fremgangsmåte for fremstilling av T-celler**

som uttrykker en celleoverflatereseptor som gjenkjenner en spesifikk antigen enhet på overflaten av en målcelle, hvor fremgangsmåten omfatter å

- 5 (a) anrike en populasjon av lymfocytter innhentet fra et donorindivider;
- (b) stimulere lymfocyttopopulasjonen med ett eller flere T-cellestimulerende midler for å frembringe en populasjon av aktiverte T-celler, hvor stimuleringen utføres i et lukket system med bruk av serumfritt kulturmedium;
- 10 (c) transdukere populasjonen av aktiverte T-celler med en viral vektor omfattende et nukleinsyremolekyl som koder for celleoverflatereseptoren, med bruk av en enkeltsyklus-transduksjon for å frembringe en populasjon av transduserte T-celler, hvor transduksjonen utføres i et lukket posesystem med bruk av serumfritt kulturmedium, hvor posen er belagt med et rekombinant humant fibronectinprotein eller et fragment derav; og
- 15 (d) ekspandere populasjonen av transduserte T-celler over en forbestemt periode for å frembringe en populasjon av manipulererte T-celler, hvor ekspansjonen utføres i et lukket system med bruk av serumfritt kulturmedium.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor celleoverflatereseptoren er en T-cellereseptor (TCR) eller en kimær antigenreseptor (CAR).

20

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor målcellen er en kreftcelle.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor kreftcellen er en B-celle-malignitet.

25 5. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor celleoverflatereseptoren er en anti-CD19-CAR.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor det ene eller de flere T-cellestimulerende midlene er et anti-CD3-antistoff og IL-2.

30 7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den virale vektoren er en retroviral vektor.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor den retrovirale vektoren er en MSGV1-gamma retroviral vektor.

3102609

2

9. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den forbestemte perioden for ekspandering av populasjonen av transduserte T-celler er 3 dager.
10. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor tiden fra anriking av lymfocyttopopulasjonen til frembringelse
5 av de manipulererte T-cellene er 6 dager.
11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor de manipulererte T-cellene er for bruk ved behandling av en kreftpasient, hvor kreftpasienten og donorindividet fortrinnsvis er det samme individet.
- 10 12. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor det lukkede systemet er et lukket posesystem.
13. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 12, hvor posen ikke blokkeres med HSA under transduksjonstrinnet.
- 15 14. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor cellepopulasjonen omfatter naive T-celler, hvor fortrinnsvis omtrent 35-43%, minst omtrent 35% eller minst omtrent 43% av populasjonen av manipulererte T-celler omfatter naive T-celler.