



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3129470 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 5/0783 (2010.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61P 35/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (45) Translation Published 2021.09.13
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.04.07
- (86) European Application Nr. 15719043.0
- (86) European Filing Date 2015.04.07
- (87) The European Application's Publication Date 2017.02.15
- (30) Priority 2014.04.07, US, 201461976396 P
2014.06.03, US, 201462007309 P
2014.08.12, US, 201462036493 P
2014.11.06, US, 201462076238 P
2014.12.05, US, 201462087888 P
2014.12.29, US, 201462097278 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 NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits
The Trustees of The University of Pennsylvania, 3160 Chestnut Street Suite 200, Philadelphia, PA 19104, USA
- (72) Inventor BYRD, John, 1950 Arlington Avenue, Columbus, OH 43212, USA
DUBOVSKY, Jason, 1040 Larkstone Drive, Columbus, OH 43235, USA
FRAIETTA, Joseph, 18 Saddle Lane, Cherry Hill, NJ 08002, USA
GILL, Saar, 30 North 3rd Street Apt. 4A, Philadelphia, PA 19106, USA
GLASS, David, Novartis Institutes for Biomedical Research Inc. 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA
JOHNSON, Amy, 5696 Winters Run Road, Dublin, OH 43016, USA
JUNE, Carl, H., 409 Baird Road, Merion Station, PA 19066, USA
KENDERIAN, Saad, 103 Surgeon Generals Court, Philadelphia, PA 19146, USA
MANNICK, Joan, Novartis Institutes for Biomedical Research Inc. 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA

MAUS, Marcela, 705 Haviland Drive, Bryn Mawr, PA 19010, USA
 MURPHY, Leon, Novartis Institutes for Biomedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA
 MUTHUSAMY, Natarajan, 6129 Glenworth Court, Galloway, OH 43119, USA
 PORTER, David, L., 821 Crum Creek Road, Springfield, PA 19064, USA
 RUELLA, Marco, 500 S. 47th StreetApt.207, Philadelphia, PA 19143, USA
 SELLERS, William, Raj, Novartis Institutes for Biomedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA
 WASIK, Mariusz, 210 Cedarbrook Road, Ardmore, PA 19003, USA
 BROGDON, Jennifer, c/o Novartis Insitutes for Biomedical Research,Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **TREATMENT OF CANCER USING ANTI-CD19 CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR**

(56) References

Cited:

WO-A1-2012/079000

WO-A1-2014/153270

"NCI Dictionary of Cancer Terms", 29 July 2020 (2020-07-29)

HUYE E L ET AL: "Combining mTor Inhibitors With Rapamycin-resistant T Cells: A Two-pronged Approach to Tumor Elimination", MOLECULAR THERAPY, vol. 19, no. 12, 30 August 2011 (2011-08-30), pages 2239-2248, XP055191016, GB ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2011.179

XU Y ET AL: "Closely related T-memory stem cells correlate with in vivo expansion of CAR.CD19-T cells and are preserved by IL-7 and IL-15", BLOOD, vol. 123, no. 24, 29 April 2014 (2014-04-29), pages 3750-3759, XP055201372, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2014-01-552174

"WHO International Classification of Diseases (ICD-11)", April 2019 (2019-04)

BROWN J R ET AL: "Novel Treatments for Chronic Lymphocytic Leukemia and Moving Forward", AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY EDUCATIONAL BOOK, vol. 34, 2014, pages e317-e325, XP055201368, ISSN: 1548-8748, DOI: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.e317

SANTOS F & O'BRIEN S: "Small Lymphocytic Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. Are They the Same Disease?", CANCER JOURNAL, vol. 18, no. 5, September 2012 (2012-09), - October 2012 (2012-10), pages 396-403,

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/>

[EP3129470]

Patentkrav

1. Sammensetning omfattende en celle som uttrykker et CAR-molekyl som binder CD19 (en
5 «CAR19-uttrykkende celle»), og én eller flere kinaseinhibitorer, hvori den ene eller de flere kinaseinhibitorer inkluderer en Brutons tyrosinkinase (BTK)-inhibitor), eventuelt hvori den CAR19-uttrykkende cellen og den ene eller de flere kinaseinhibitorer er til stede i én enkelt doseform eller som to eller flere doseformer.
- 10 2. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori den CAR19-uttrykkende cellen er en human immuneffektorcelle (f.eks. en human T-celle eller en human NK-celle) eller tilveiebringes som en populasjon av de humane immuneffektorcellene.
3. Sammensetningen ifølge krav 1, for anvendelse som medikament.
- 15 4. Sammensetning omfattende en celle (f.eks. en cellepopulasjon) som uttrykker et CAR-molekyl som binder CD19 (en «CAR19-uttrykkende celle»), for anvendelse, i kombinasjon med én eller flere kinaseinhibitorer, i behandlingen av en hematologisk kreft hos et pattedyr, hvori den ene eller de flere kinaseinhibitorer inkluderer en Brutons tyrosinkinase BTK)-
20 inhibitor).
5. Sammensetningen, for anvendelse ifølge krav 4, hvori
 - (a) kinaseinhibitoren og den CAR19-uttrykkende cellen administreres til pattedyret som en første terapilinje; eller
 - 25 (b) den CAR19-uttrykkende cellen administreres til pattedyret etter administrering av kinaseinhibitoren, eventuelt hvori:
 - (i) den CAR19-uttrykkende cellen administreres etter at administrering av kinaseinhibitoren er stanset; eller
 - (ii) administrering av kinaseinhibitoren påbegynnes før administrering av
30 den CAR19-uttrykkende cellen, og den CAR19-uttrykkende cellen administreres i kombinasjon med fortsatt administrering av kinaseinhibitoren.

[EP3129470]

6. Sammensetningen, for anvendelse ifølge krav 4 eller 5, hvori BTK-inhibitoren velges fra ibrutinib, GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774 eller LFM-A13.

5 7. Sammensetningen, for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 4–6, hvori cellen uttrykker et CAR-molekyl omfattende et anti-CD19-bindingsdomene, et transmembrandomene og et intracellulært signaleringsdomene.

8. Sammensetningen, for anvendelse ifølge krav 7, hvori:

- 10 (i) det intracellulære signaleringsdomenet omfatter et ko-stimulatorisk domene og et primært signaleringsdomene;
- (ii) CAR-molekylet omfatter et anti-CD19-bindingsdomene omfattende en lettkjedekomplementaritetsbestemmende region 1 (LC CDR1), en lettkjedekomplementaritetsbestemmende region 2 (LC CDR2), en
 15 lettkjedekomplementaritetsbestemmende region 3 (LC CDR3), en tungkjedekomplementaritetsbestemmende region 1 (HC CDR1), en tungkjedekomplementaritetsbestemmende region 2 (HC CDR2) og en tungkjedekomplementaritetsbestemmende region 3 (HC CDR3) til et anti-CD19-bindingsdomene;
- 20 (iii) anti-CD19-bindingsdomenet omfatter en variabel region i murin lettkjede ifølge tabell 7, en variabel region i murin tungkjede ifølge tabell 7 eller begge deler;
- (iv) anti-CD19-bindingsdomenet omfatter en LC CDR1 ifølge SEQ ID NO:25, en LC CDR2 ifølge SEQ ID NO:26 og en LC CDR3 ifølge SEQ ID NO:27;
- (v) anti-CD19-bindingsdomenet omfatter en HC CDR1 ifølge SEQ ID NO:19, en HC
 25 CDR2 ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO:20–23 og en HC CDR3 ifølge SEQ ID NO:24;
- (vi) anti-CD19-bindingsdomenet omfatter en sekvens med SEQ ID NO:59 eller en sekvens med 95–99 % identitet dertil; og/eller
- (vii) anti-CD19-bindingsdomenet kobles til transmembrandomet ved hjelp av en
 30 hengselregion, f.eks. hvori hengselregionen omfatter en sekvens med SEQ ID NO:14 eller SEQ ID NO:45.

[EP3129470]

9. Sammensetningen, for anvendelse av krav 7 eller krav 8 (i), (ii), (iv) eller (v), hvori anti-CD19-bindingsdomenet er et humanisert anti-CD19-bindingsdomene, eventuelt hvori

- (a) det humaniserte anti-CD19-bindingsdomenet omfatter en sekvens valgt fra: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11 og SEQ ID NO:12 eller en sekvens med 95-99 % identitet dertil; og/eller
- (b) det humaniserte anti-CD19-bindingsdomenet er et scFv som omfatter en lettkjedevariabel region festet til en tungkjedevariabel region via en linker, f.eks. hvori linkeren omfatter en sekvens med SEQ ID NO:53.

10

10. Sammensetningen, for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 4–9, hvori

- (i) CAR-molekylet omfatter et transmembrandomene av et protein valgt fra: alfa-, beta- eller zetakjeden til T-cellereseptoren, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 eller CD154, eventuelt hvori transmembrandomenet omfatter en sekvens med SEQ ID NO:15;
- (ii) CAR-molekylet omfatter et ko-stimulatorisk domene, f.eks. hvori det ko-stimulatoriske domenet omfatter et funksjonelt signaleringsdomene av et protein valgt fra: OX40, CD2, CD27, CD28, CD3, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18) eller 4-1BB (CD137), f.eks. hvori det ko-stimulatoriske domenet omfatter en sekvens med SEQ ID NO:16 eller SEQ ID NO:51;
- (iii) CAR-molekylet omfatter et intracellulært signaleringsdomene, f.eks. hvori:
 - (a) det intracellulære signaleringsdomenet omfatter et funksjonelt signaleringsdomene av 4-1BB, et funksjonelt signaleringsdomene av CD3-zeta eller begge deler; eller
 - (b) det intracellulære signaleringsdomenet omfatter en sekvens av CD27, et funksjonelt signaleringsdomene av CD3-zeta eller begge deler, videre hvori det intracellulære signaleringsdomenet eventuelt omfatter:
 - (c) en sekvens med SEQ ID NO:16, en sekvens med SEQ ID NO:17 eller begge deler;
 - (d) en sekvens med SEQ ID NO:16, en sekvens med SEQ ID NO:43 eller begge deler;

[EP3129470]

- (e) en sekvens med SEQ ID NO:51, en sekvens med SEQ ID NO:17 eller begge deler; eller
 - (f) en sekvens med SEQ ID NO:51, en sekvens med SEQ ID NO:43 eller begge deler;
- 5 (iv) CAR-molekylet videre omfatter en ledersekvens, f.eks. hvori ledersekvensen omfatter en aminosyresekvens med SEQ ID NO:13; og/eller
- (v) CAR-molekylet omfatter en aminosyresekvens med SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41
- 10 eller SEQ ID NO:42.

11. Sammensetningen, for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 4–10, hvori sammensetningen er for anvendelse i kombinasjon med et middel som inhiberer et immuninhiberende molekyl valgt fra: PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM (f.eks.

15 CEACAM-1, CEACAM-3 og/eller CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 eller TGFR beta.

12. Sammensetningen, for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 4–11, hvori sammensetningen omfatter $1-5 \times 10^8$ -CAR-uttrykkende celler.

20

13. Sammensetningen, for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 4–12, hvori den hematologiske kreften velges fra leukemi eller lymfom, særlig kronisk lymfatisk leukemi (KLL), mantelcellelymfom (MCL), multippelt myelom, akutt lymfatisk leukemi (ALL), Hodgkins lymfom, akutt lymfatisk leukemi fra B-celler (BALL), akutt lymfatisk leukemi fra

25 T-celler (TALL), lite lymfatisk lymfom (SLL), prolymfocytisk leukemi fra B-celler, blastisk plasmacytoid dendrittcelleneoplasme, Burkitts lymfom, diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), DLBCL forbundet med kronisk betennelse, follikulært lymfom, pediatrik follikulært lymfom, hårcelleleukemi, follikulært småcellet eller storcellet lymfom, ondartede lymfoproliferative tilstander, MALT-lymfom (ekstranodalt marginalsonelymfom i

30 slimhinneassosiert lymfatisk vev), marginalsonelymfom, myelodysplasi og myelodysplastisk syndrom, non-Hodgkins lymfom, plasmablastisk lymfom, neoplasme i plasmacytoide dendrittske celler, Waldenströms makroglobulinemi, splenisk marginalsonelymfom, splenisk lymfom/leukemi, splenisk diffust småcellet B-cellelymfom i

[EP3129470]

rød pulpa, variant av hårcelleleukemi, lymfoplasmacytisk lymfom, en tungkjedesykdom, plasmacellemyelom, solitært plasmocytom i ben, ekstraossøst plasmocytom, nodalt marginalsonelymfom, pediatrik nodalt marginalsonelymfom, primært kutant follikkelsenterlymfom, lymfomatoid granulomatose, primært mediastinalt (tymisk) storcellet B-cellelymfom, intravaskulært storcellet B-cellelymfom, ALK+ storcellet B-cellelymfom, storcellet B-cellelymfom som oppstår i HHV8-assosiert multisentrisk Castlemans sykdom, primært effusjonslymfom, B-cellelymfom eller uklassifiserbart lymfom, særlig hvori kreften velges fra MCL, CLL, ALL, Hodgkins lymfom eller multippelt myelom.

10

14. Sammensetningen, for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 4–13, hvori

- (i) sammensetningen er for anvendelse i kombinasjon med et cytokin, eventuelt hvori cytokinet er IL-7, IL-15 eller IL-21;
- (ii) den CAR19-uttrykkende cellen administreres i kombinasjon med en andre kinaseinhibitor, hvori den andre kinaseinhibitoren er en annen enn ibrutinib, når pattedyret er, eller identifiseres som å være, en ikke-responder eller relapser til ibrutinib, eventuelt hvori andre kinaseinhibitor velges fra én eller flere av GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774 eller LFM-A13, eller en kombinasjon derav; og/eller
- (iii) anvendelsen videre omfatter administrering av en lav, immunforbedrende dose av en mTOR-inhibitor til pattedyret, eventuelt hvori mTOR-inhibitoren er everolimus eller rapamycin.

15

20

25

30

15. Sammensetningen, for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 4–14, hvori CAR-en er en regulerbar CAR (RCAR), eventuelt hvori RCAR-en omfatter:

- (a) et intracellulært signaleringselement omfattende et intracellulært signaleringsdomene og et første byttedomene,
- (b) et antigenbindingsselement omfattende et antigenbindingsdomene som binder CD19 og et andre byttedomene; og
- (c) et transmembrandomene.

16. Sammensetningen, for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 4–15, hvori

[EP3129470]

- (i) pattedyret er, eller identifiseres som å være, en fullstendig eller delvis responder på BTK-inhibitoren (f.eks. ibrutinib), eller en fullstendig eller delvis responder på den CAR19-uttrykkende cellen;
- (ii) pattedyret har, eller er identifisert som å ha, en BTK-mutasjon;
- 5 (iii) resistens mot kinaseinhibitoren, cellen som uttrykker et CAR-molekyl overfor pattedyret, eller begge deler, forsinkes eller reduseres;
- (iv) remisjon fra den hematologiske kreften forlenges eller tilbakefall av den hematologiske kreften forsinkes;
- (v) pattedyret er, eller identifiseres som, en delvis responder, ikke-responder eller relapser til én eller flere terapier for den hematologiske kreften;
- 10 (vi) pattedyret er (eller identifiseres som å være) en delvis responder på kinaseinhibitoren, og pattedyret administreres den CAR19-uttrykkende cellen, alene eller i kombinasjon med BTK-inhibitoren, under perioden med delvis respons; og/eller
- 15 (vii) pattedyret er (eller er identifisert som å være) en ikke-responder som har progressiv eller stabil sykdom etter behandling med ibrutinib, og pattedyret administreres den CAR19-uttrykkende cellen, alene eller i kombinasjon med en andre BTK-inhibitor, under perioden med progressiv eller stabil sykdom, hvori den andre kinaseinhibitoren er en annen enn ibrutinib.

20

17. Sammensetningen, for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 4–16, hvori kinaseinhibitoren er ibrutinib og ibrutinib

- (i) har en dose på 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 560 mg, 580 mg eller 600 mg daglig; og/eller
- 25 (ii) formuleres for administrering i 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 eller flere sykluser, f.eks. hvori sykluslengden er 21 eller 28 dager.

18. Sammensetningen, for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 4–17, hvori den CAR19-uttrykkende celleadministreringen er påbegynt minst 1, 2, 3 eller 4 uker, eller 1, 2, 30 3, 4, 6, 9, 12, 15, 18 eller 24 måneder etter at kinaseinhibitoradministreringen begynner.

[EP3129470]

19. Sammensetningen, for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 4–18, hvori anvendelsen omfatter å utføre en lymfocytinfusjon med minst én CD19 CAR-uttrykkende celle.

- 5 20. Sammensetningen, for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 4–19, hvori cellen og kinaseinhibitoren formuleres for samtidig administrering eller sekvensiell levering.

21. Sammensetningen, for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 4–20, hvori pattedyret har gjennomgått lymfodeplesjon, eventuelt hvori lymfodeplesjonen omfatter
10 administrering av én eller flere av melfalan, cytoksan, syklofosamid og fludarabin.

22. Sammensetningen, for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 4–21, hvori pattedyret opplever en reduksjon i PD1-uttrykkende T-celler etter administrering av kinaseinhibitoren.

15

23. Sammensetningen, for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 3–22, hvori den CAR19-uttrykkende cellen er en human immuneffektorcelle (f.eks. en human T-celle eller en human NK-celle) eller tilveiebringes som en populasjon av de humane immuneffektorcellene.

20

24. Immuneffektorcelle som uttrykker et CAR-molekyl som binder CD19, for anvendelse ved behandling av kreft i kombinasjon med en Brutons tyrosinkinaseinhibitor.

25. Fremgangsmåte for fremstilling av en CAR-uttrykkende celle (f.eks. en CAR-uttrykkende immuneffektorcelle) eller cellepopulasjon, omfattende:

- (a) å bringe cellen eller cellepopulasjonen i kontakt med en BTK-inhibitor; og
(b) å innføre (f.eks. transduere) en nukleinsyre som koder for et CAR-molekyl, i cellen eller cellepopulasjonen under betingelser som er slik at CAR-molekylet uttrykkes, hvori CAR-molekylet er et CAR-molekyl som binder CD19.

30

26. Fremgangsmåten ifølge krav 25, hvori:

- (i) cellen er en T-celle eller NK-celle, eller cellepopulasjonen inkluderer T-celler, NK-celler eller begge deler;

[EP3129470]

- (ii) cellepopulasjonen også omfatter kreftceller, eventuelt hvori BTK-inhibitoren inhiberer en BTK i kreftcellene; og/eller
- (iii) fremgangsmåten videre omfatter å deplettere T-regulerende celler (f.eks. CD25+-celler) fra cellepopulasjonen.

5

27. Fremgangsmåten ifølge krav 25 eller 26, hvori:

- (i) fremgangsmåten omfatter å bringe cellen eller cellepopulasjonen i kontakt med BTK-inhibitoren i 10–20, 20–30, 30–40, 40–60 eller 60–120 minutter og deretter fjerne mesteparten av eller hele BTK-inhibitoren fra cellen eller cellepopulasjonen; og/eller
- (ii) BTK-inhibitoren tilsettes etter at cellen eller cellepopulasjonen høstes eller før cellen eller cellepopulasjonen stimuleres.

10

28. Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 25–27, hvori BTK-inhibitoren velges fra: ibrutinib, GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774 eller LFM-A13.

15

29. Fremgangsmåten ifølge krav 25, hvori den CAR19-uttrykkende cellen er en human immuneffektorcelle (f.eks. en human T-celle eller en human NK-celle) eller tilveiebringes som en populasjon av de humane immuneffektorcellene.

20

30. Reaksjonsblanding omfattende en populasjon av immuneffektorceller, en BTK-inhibitor og et CAR-molekyl eller en nukleinsyre som koder for et CAR-molekyl, hvori CAR-molekylet binder CD19.

25

31. Reaksjonsblandingen ifølge krav 30, hvori én eller flere av immuneffektorcellene uttrykker CAR-molekylet eller omfatter nukleinsyren som koder for CAR-molekylet.

32. Reaksjonsblandingen ifølge krav 30 eller 31, hvori BTK-inhibitoren velges fra ibrutinib, GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774 eller LFM-A13.

30

[EP3129470]

33. Reaksjonsblandingen ifølge hvilke som helst av kravene 30–32, hvori reaksjonsblandingen videre omfatter kreftceller.

34. Reaksjonsblanding omfattende en populasjon av immuneffektorceller, og et CAR-molekyl eller en nukleinsyre som koder for et CAR-molekyl, hvori immuneffektorcellene
5 omfatter kovalent inaktivert ITK, videre hvori CAR-molekylet binder CD19.

35. Reaksjonsblandingen ifølge krav 34, hvori reaksjonsblandingen videre omfatter kreftceller, eventuelt hvori kreftcellene omfatter kovalent inaktivert BTK.