



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3214091 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07H 21/04 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.02.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.10.03
(86)	European Application Nr.	17153799.6
(86)	European Filing Date	2011.12.09
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.06
(30)	Priority	2010.12.09, US, 421470 P 2011.06.29, US, 201161502649 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
(62)	Divided application	EP2649086, med inndato 2011.12.09
(73)	Proprietor	The Trustees of The University of Pennsylvania, Center of Technology Transfer 3160 Chestnut Street, Suite 200, Philadelphia, PA 19104-6283, 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 PORTER, David L., 821 Crum Creek Road, Springfield, PA 19064, USA KALOS, Michael D., 716 Carpenter Lane, Philadelphia, PA 19119, USA MILONE, Michael C., 314 Surrey Road, Cherry Hill, NJ 08002, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	USE OF CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR-MODIFIED T CELLS TO TREAT CANCER
(56)	References Cited:	WO-A2-2009/091826, US-A1- 2004 043 401, DAVID L. PORTER ET AL.: "Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 365, no. 8, 25 August 2011 (2011-08-25), pages 725-733, XP002732435,, MILONE MICHAEL C ET AL: "Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo.", MOLECULAR THERAPY : THE JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY AUG 2009, vol. 17, no. 8, August 2009 (2009-08), pages 1453-1464, XP002732433, ISSN: 1525-0024, CARPENITO CARMINE ET AL: "Control of large, established tumor xenografts with genetically retargeted human T cells containing CD28 and CD137 domains", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 106, no.

9, March 2009 (2009-03), pages 3360-3365, XP002732434, ISSN: 0027-8424, TAMMANA SYAM ET AL: "4-1BB and CD28 Signaling Plays a Synergistic Role in Redirecting Umbilical Cord Blood T Cells Against B-Cell Malignancies", HUMAN GENE THERAPY, vol. 21, January 2010 (2010-01), pages 75-86, XP002732432,

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.** Genetisk modifisert T-celle for å uttrykke en CAR hvori CAR-en omfatter (a) et antigenbindende domene som er et anti-CD19 scFv, (b) et ko-stimulerende 4-1BB-signalområde, og (c) et CD3-zetasignaldomene for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kreft i et menneske, hvori anti-CD19 scFv omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 20 og/eller CD3 zetasignaldomene omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO:24, og hvori mennesket er resistent mot minst ett kjemoterapeutisk middel.
- 2.** T-cellen for anvendelse i henhold til krav 1, hvor kreftformen omfatter en ikke-fast tumor slik som en hematologisk tumor.
- 3.** T-cellen for anvendelse i henhold til krav 2, hvor kreftformen er leukemi eller lymfom.
- 4.** T-cellen for anvendelse i henhold til krav 3, hvor leukemien enten er:
 - (i) an akutt leukemi eller kronisk leukemi; eller
 - (ii) akutt lymfocytt leukemi.
- 5.** T-cellen for anvendelse i henhold til krav 1, hvor kreftformen er enten:
 - (i) pre-B akutt lymfocytt leukemi (pediatrisk indikasjon), voksen akutt lymfocytt leukemi, mantelcellelymfom eller diffust stort B-celle lymfom;
 - (ii) non-Hodgkins lymfom;
 - (iii) multiple myelom; eller
 - (iv) Hodgkins sykdom.
- 6.** T-cellen for anvendelse i henhold til krav 1, hvor kreftformen er kronisk lymfocytt leukemi.
- 7.** T-celle genetisk konstruert for å uttrykke en CAR, hvori CAR-en omfatter (a) et antigenbindende domene som er et anti-CD19 scFv, (b) et ko-stimulerende 4-1BB-signalområde, og (c) et CD3 zeta-signalomene, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kreft som omfatter å administrere T-cellen til et menneske diagnostisert med kreft, hvori anti-CD19 scFv omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:20 eller CD3-zetasignaldomenet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:24, og hvori fremgangsmåten genererer en populasjon av genetisk konstruerte T-celler som vedvarer i

mennesket i minst åtte måneder, ni måneder, ti måneder, elleve måneder, tolv måneder, to år eller tre år etter administrering, og hvori mennesket er motstandsdyktig mot minst ett kjemoterapeutisk middel.

8. T-cellen for anvendelse i henhold til krav 7, hvor den vedvarende populasjonen av genetisk konstruerte T-celler omfatter minst én celle valgt fra gruppen som består av en T-celle som ble administrert til mennesket, en etterkommer av en T-celle som ble administrert til mennesket, og en kombinasjon derav.

9. T-cellen for anvendelse i henhold til krav 7, hvor den vedvarende populasjonen av genetisk konstruert T-celler omfatter en hukommelses-T-celle.

10. T-celle genetisk konstruert for å uttrykke en CAR, hvori CAR-en omfatter (a) et antigenbindende domene som er et anti-CD19 scFv, (b) et 4-1BB ko-stimulerende signalområde, og (c) et CD3 zeta-signaldomene for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kreft, som omfatter å administrere T-cellen til et menneske diagnostisert med kreft, hvori anti-CD19 scFv omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:20 eller CD3-zeta-signaldomenet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:24, og hvori fremgangsmåten ekspanderer en populasjon av genetisk konstruerte T-celler i mennesket, og hvori mennesket er resistent mot minst ett kjemoterapeutisk middel.

11. T-cellen for anvendelse ifølge krav 10, hvori den administrerte genetisk konstruerte T-cellen fremstiller etterkommer-T-celler i mennesket som omfatter en hukommelses-T-celle.

12. T-cellen for anvendelse ifølge krav 10, hvori den administrerte genetisk konstruerte T-cellen fremstiller en populasjon av etterkommer-T-celler som forblir i mennesket i minst tre måneder, fire måneder, fem måneder, seks måneder, sju måneder, åtte måneder, ni måneder, ti måneder, elleve måneder, tolv måneder, to år, eller tre år etter administrering.

13. T-cellen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 7-12, hvor kreftformen er som definert i et hvilket som helst av kravene 2-5 eller hvor kreftformen er kronisk lymfocytisk leukemi.

14. T-cellen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 6, 7 eller 10, hvor mennesket har kronisk lymfocytisk leukemi som er refraktær CD19+ leukemi og lymfom.

15. T-cellen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-14, hvor T-cellen er en autolog eller allogen celle.

16. T-cellen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-15, hvor nevnte celle er administrert etter B-celle-ablativ terapi slik som med midler som reagerer med CD20, f.eks. Rituxan.

17. T-cellen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-16, hvor nevnte celle er administrert i en farmasøytisk sammensetning ved en dosering på 10^4 til 10^9 celler/kg kroppsvekt eller 10^5 til 10^6 celler/kg kroppsvekt.

18. T-cellen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-17 hvor:

(i) det ko-stimulerende 4-1 BB-signalområdet omfatter aminosyre-sekvensen angitt i SEKV. ID Nr.: 23;

(ii) CAR omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV. ID Nr.: 12;

(iii) anti-CD19 scFv er kodet av SEKV. ID Nr.: 14;

(iv) 4-1BB-signalområdet er kodet av SEKV. ID Nr.: 17 og CD3 zeta-signalomenet er kodet av SEKV. ID Nr.: 18;

(v) anti-CD19 scFv er kodet av SEKV. ID Nr.: 14, 4-1BB-signalområdet er kodet av SEKV. ID Nr.: 17 og CD3 zeta-signalomenet er kodet av SEKV. ID Nr.: 18; eller

(vi) CAR er kodet av nukleinsyresekvensen angitt i SEKV. ID Nr.: 8.