



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3237442 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.11.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.07.10
(86)	European Application Nr.	15817520.8
(86)	European Filing Date	2015.12.23
(87)	The European Application's Publication Date	2017.11.01
(30)	Priority	2014.12.24, GB, 201423172
(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	UCL Business PLC, The Network Building 97 Tottenham Court Road University College London, London W1T 4TP, Storbritannia Autolus Limited, Forest House 58 Wood Lane, London W12 7RZ, Storbritannia
(72)	Inventor	PULÉ, Martin, c/o UCL Business PLCThe Network Building97 Tottenham Court Road, London W1T 4TP, Storbritannia CORDOBA, Shaun, c/o UCL Business PLCThe Network Building97 Tottenham Court Road, London W1T 4TP, Storbritannia ONUOHA, Shimobi, c/o UCL Business PLCThe Network Building97 Tottenham Court Road, London W1T 4TP, Storbritannia THOMAS, Simon, c/o UCL Business PLCThe Network Building97 Tottenham Court Road, London W1T 4TP, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	CELL
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/124143 WO-A1-2013/123061 WO-A1-2014/065961 WO-A1-2015/075468

Qin Haiying; Haso Waleed; Sang Minh Nguyen; Fry Terry J: "4427: Preclinical Development of Bispecific Chimeric Antigen Receptor Targeting Both CD19 and CD22", BLOOD, vol. 126, no. 23, 3 December 2015 (2015-12-03), - 8 December 2015 (2015-12-08), page 4427, XP055274953, US ISSN: 0006-4971

Qin: "Novel CD19/CD22 Bicistronic Chimeric Antigen Receptors Outperform Single or Bivalent Cars in Eradicating CD19+CD22+, CD19-, and CD22- Pre-B Leukemia | Blood Journal", , 7 December 2017 (2017-12-07), XP055492275, Retrieved from the Internet:

URL:http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/810?sso-checked=true [retrieved on 2018-07-12]

HEGDE M ET AL: "Combinational targeting offsets antigen escape and enhances effector functions of adoptively transferred T cells in glioblastoma", MOLECULAR THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 21, no. 11, 1 November 2013 (2013-11-01), pages 2087-2101, XP002725708, ISSN: 1525-0024, DOI: 10.1038/MT.2013.185 [retrieved on 2013-08-13]

DUONG CONNIE PM ET AL: "Enhancing the specificity of T-cell cultures for adoptive immunotherapy of cancer", IMMUNOTHERAPY, FUTURE MEDICINE, LONDON, vol. 3, no. 1, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 33-48, XP008175032, ISSN: 1750-7448, DOI: 10.2217/IMT.10.81

SHIVANI SRIVASTAVA ET AL: "Engineering CAR-T cells: Design concepts", TRENDS IN IMMUNOLOGY, vol. 36, no. 8, 1 August 2015 (2015-08-01), pages 494-502, XP055251965, GB ISSN: 1471-4906, DOI: 10.1016/j.it.2015.06.004

SCOTT WILKIE ET AL: "Dual Targeting of ErbB2 and MUC1 in Breast Cancer Using Chimeric Antigen Receptors Engineered to Provide Complementary Signaling", JOURNAL OF CLINICAL IMMUNOLOGY, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NE, vol. 32, no. 5, 17 April 2012 (2012-04-17), pages 1059-1070, XP035113362, ISSN: 1573-2592, DOI: 10.1007/S10875-012-9689-9

Haiying Qin ET AL: "Preclinical Development of Bispecific Chimeric Antigen Receptor Targeting Both CD19 and CD22 | Blood Journal", Blood, 1 January 2015 (2015-01-01), page 4427, XP55517725, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.bloodjournal.org/content/126/23/4427?sso-checked=true> [retrieved on 2018-10-22]

E. LANITIS ET AL: "Chimeric Antigen Receptor T Cells with Dissociated Signaling Domains Exhibit Focused Antitumor Activity with Reduced Potential for Toxicity In Vivo", CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH, vol. 1, no. 1, 7 April 2013 (2013-04-07), pages 43-53, XP055170367, ISSN: 2326-6066, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0008

Tobias Riët: "Erhöhung der Antigen-Selektivität von T-Zellen durch Koexpression chimärer Antigen- Rezeptoren unterschiedlicher Spezifität Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität zu Köln vorgelegt von", , 24 November 2010 (2010-11-24), 2010, XP055252275, Retrieved from the Internet: URL:<file:///C:/Users/SO51107/AppData/Local/Temp/Dissertation-TobiasRiet-2.pdf> [retrieved on 2016-02-22]

JENA BIPULENDU ET AL: "Driving CAR-Based T-Cell Therapy to Success", CURRENT HEMATOLOGIC MALIGNANCY REPORTS, CURRENT SCIENCE INC., PHILADELPHIA, PA, US, vol. 9, no. 1, 2 February 2014 (2014-02-02), pages 50-56, XP035330171, ISSN: 1558-8211, DOI: 10.1007/S11899-013-0197-7 [retrieved on 2014-02-02]

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. Celle som samtidig uttrykker en første kimær antigenreseptor (CAR) og en andre CAR som atskilte molekyler på celleoverflaten, hvor hver CAR omfatter: et antigenbindende domene; en spacer; og et transmembrandomene, hvor det antigenbindende domenet til den første CAR'en binder til CD19 og det antigenbindende domenet til den andre CAR'en binder til CD22.
2. Celle ifølge krav 1, hvor spaceren til den første CAR'en er forskjellig fra spaceren til den andre CAR'en.
3. Celle ifølge krav 1 eller 2, hvor det antigenbindende domenet til den andre CAR'en binder til en epitop på Ig-domene 1, 2, 3 eller 4 av CD22.
4. Nukleinsyresekvens som koder for både den første og den andre kimære antigenreseptoren (CAR'en) ifølge ethvert av kravene 1 til 3.
5. Nukleinsyresekvens ifølge krav 4, som har følgende struktur:
AgB1-spacer1-TM1-koekspresjon-AgB2-spacer2-TM2,
der
AgB1 er en nukleinsyresekvens som koder for det antigenbindende domenet til den første CAR'en;
spacer 1 er en nukleinsyresekvens som koder for spaceren til den første CAR'en;
TM1 er en nukleinsyresekvens som koder for transmembrandomenet til den første CAR'en;
koekspresjon er en nukleinsyresekvens som koder for et selvspaltende peptid;
AgB2 er en nukleinsyresekvens som koder for det antigenbindende domenet til den andre CAR'en;

spacer 2 er en nukleinsyresekvens som koder for spaceren til den andre CAR'en;

TM2 er en nukleinsyresekvens som koder for transmembrandomenet til den andre CAR'en;

- 5 hvor nukleinsyresekvensen, når den uttrykkes i en T-celle, koder for et polypeptid som er spaltet ved det selvspaltende peptidet slik at den første og den andre CAR'en uttrykkes samtidig på T-cellens overflate.

6. Sett, som omfatter

- 10 (i) en første nukleinsyresekvens som koder for den første kimære antigenreseptoren (CAR) ifølge ethvert av kravene 1 til 3, hvor nukleinsyresekvensen har følgende struktur:

AgB1-spacer1-TM1,
der

- 15 AgB1 er en nukleinsyresekvens som koder for det antigenbindende domenet til den første CAR'en;

spacer 1 er en nukleinsyresekvens som koder for spaceren til den første CAR'en;

- 20 TM1 er en nukleinsyresekvens som koder for transmembrandomenet til den første CAR'en; og

(ii) en andre nukleinsyresekvens som koder for den andre kimære antigenreseptoren (CAR) ifølge ethvert av kravene 1 til 3, hvor nukleinsyresekvens har følgende struktur:

AgB2-spacer2-TM2,
25 der

AgB2 er en nukleinsyresekvens som koder for det antigenbindende domenet til den andre CAR'en;

spacer 2 er en nukleinsyresekvens som koder for spaceren til den andre CAR'en; og

- 30 TM2 er en nukleinsyresekvens som koder for transmembrandomenet til den andre CAR'en.

7. Sett, omfattende: en første vektor som omfatter den første nukleinsyresekvensen ifølge krav 6; og en andre vektor som omfatter den andre nukleinsyresekvensen ifølge krav 6.

5

8. Vektor, omfattende en nukleinsyresekvens ifølge krav 4 eller 5.

9. Fremgangsmåte for fremstilling av en celle ifølge ethvert av krav 1 til 3, som omfatter det trinn å innføre: en nukleinsyresekvens ifølge krav 4 eller 5; en første nukleinsyresekvens og en andre nukleinsyresekvens ifølge krav 6; og/eller en første vektor og en andre vektor ifølge krav 7 eller en vektor ifølge krav 8, inn i en celle *ex vivo*.

10

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor cellen er fra en prøve isolert fra et individ.

15

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende et flertall celler ifølge ethvert av kravene 1 til 3.

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11 for bruk ved behandling og/eller forebygging av en sykdom.

20

13. Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge krav 12, som omfatter følgende trinn:

(i) isolering av en celleholdig prøve fra et individ;

(ii) transduksjon eller transfeksjon av cellene med: en nukleinsyresekvens ifølge krav 4 eller 5; en første nukleinsyresekvens og en andre nukleinsyresekvens ifølge krav 6; en første vektor og en andre vektor ifølge krav 7 eller en vektor ifølge krav 8; og

25

(iii) administrering av cellene fra (ii) til individet.

30

14. Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge krav 12 eller 13, hvor sykdommen er kreft.

5 15. Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge krav 14, hvor kreften er en B-celle-malignitet.