



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3265490 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.05.08
(86)	European Application Nr.	16709529.8
(86)	European Filing Date	2016.03.04
(87)	The European Application's Publication Date	2018.01.10
(30)	Priority	2015.03.05, GB, 201503742
(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, London W1T 4TP, Storbritannia
(72)	Inventor	PULÉ, Martin, c/o UCL Business PLCThe Network Building97 Tottenham Court Road, London W1T 4TP, Storbritannia MEKKAOU, Leila, c/o UCL Business PLCThe Network Building97 Tottenham Court Road, London W1T 4TP, Storbritannia AMROLIA, Persis, c/o UCL Business PLCThe Network Building97 Tottenham Court Road, London W1T 4TP, Storbritannia GHORASHIAN, Sara, c/o UCL Business PLCThe Network Building97 Tottenham Court Road, London W1T 4TP, Storbritannia KRAMER, Anne, c/o UCL Business PLCThe Network Building97 Tottenham Court Road, London W1T 4TP, Storbritannia CHEUNG, Gordon, 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	CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR) COMPRISING A CD19-BINDING DOMAIN
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2014/184143 A. LONG ET AL.: "4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors", NATURE MEDICINE, vol. 21, no. 6, 1 June 2015 (2015-06-01), pages 581-590,
------	----------------------	--

M. DAVILA ET AL.: "Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia.", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 6, no. 224, 224RA25, 19 February 2014 (2014-02-19), pages 1-11, XP055234425, cited in the application

W. QASIM ET AL.: "Preliminary results of UCART19, an allogeneic anti-CD19 CAR T-cell product in a first-in-human trial (PALL) in pediatric patients with CD19+ relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia", BLOOD, vol. 130, no. 127, 2017, pages 1/4-4/4,

S. GHORASHIAN ET AL.: "A novel low affinity CD19CAR results in durable disease remissions and prolonged CAR T cell persistence without severe CRS or neurotoxicity in patients with paediatric ALL", BLOOD, vol. 130, no. 806, 2017, pages 1/5-5/5,

J. KOCHENDERFER ET AL.: "Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 33, no. 6, 20 February 2015 (2015-02-20), pages 540-549, XP055193969, cited in the application

S. GUEDAN ET AL.: "Enhancing CAR T cell persistence through ICOS and 4-1BB costimulation", JCI INSIGHT, vol. 3, no. 1, 2018, page e96976,

S. MAUDE ET AL.: "Chimeric antigen receptor T cells dor sustained remissions in leukemia.", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 371, no. 16, 16 October 2014 (2014-10-16), pages 1507-1517, XP055188099, cited in the application

EBEN I. LICHTMAN AND GIANPIETRO DOTTI: "Chimeric antigen receptor T-cells for B-cell malignancies", TRANSLATIONAL RESEARCH, vol. 187, 23 June 2017 (2017-06-23), pages 59-82,

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.** Kimær antigenreseptor (CAR) som omfatter et CD2-bindingsdomene som omfatter
- 5 a) en variabel tungkjederegion (VH) som har komplementaritetsbestemmende regioner (CDR-er) med de følgende sekvensene:
CDR1 - GYAFSSS (SEQ ID No. 1);
CDR2 - YPGDED (SEQ ID No. 2)
CDR3 - SLLYGDYLDY (SEQ ID No. 3); og
- 10 b) en variabel lettkjederegion (VL) som har CDR-er med de følgende sekvensene:
CDR1 - SASSSVSYMH (SEQ ID No. 4);
CDR2 - DTSKLAS (SEQ ID No. 5)
CDR3 - QQWNINPLT (SEQ ID No. 6).
- 15 **2.** CAR ifølge krav 1, hvori CD2-bindingsdomenet omfatter et VH-domene som har sekvensen vist som SEQ ID No. 7 og/eller et VL-domene som har sekvensen vist som SEQ ID No. 8 eller en variant derav, som har minst 95 % sekvensidentitet.
- 3.** CAR ifølge krav 1, hvori CD19-bindingsdomenet omfatter et scFv i orienteringen VH-
- 20 VL; fortrinnsvis hvori CD19-bindingsdomenet omfatter sekvensen vist som SEQ ID No. 9 eller en variant derav som har minst 90 % sekvensidentitet.
- 4.** CAR ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori CD19-bindingsdomenet og transmembrandomet er forbundet med et avstandsstykke; eventuelt hvori
- 25 avstandsstykket omfatter ett av følgende: et humant IgG1-Fc-domene; et IgG1-hengsel; eller en CD8-stengel.
- 5.** CAR ifølge et hvilket som helst foregående krav, som også omfatter et intracellulært T-cellesignaleringsdomene; eventuelt hvori det intracellulære
- 30 T-cellesignaleringsdomenet omfatter ett eller flere av de følgende endodomenene: CD28-endodomenet; 41BB-endodomenet, OX40-endodomenet og CD3-Zeta endodomenet; fortrinnsvis hvori det intracellulære T-cellesignaleringsdomenet omfatter:
- (i) 41BB-endodomenet og CD3-Zeta-endodomenet;
(i) OX40-endodomenet og CD3-Zeta-endodomenet; eller
- 35 (iii) alle de følgende endodomenene: CD28-endodomenet; OX40- og CD3-Zeta-endodomenet.

6. CAR ifølge et hvilket som helst foregående krav, som omfatter sekvensen vist som en hvilken som helst av SEQ ID No. 10 til 15 eller en variant derav som har minst 80 % sekvensidentitet, men beholder evnen til i) å binde CD19 og ii) å indusere T-cellessignalering.

5

7. CAR ifølge et hvilket som helst foregående krav, som, når den uttrykkes av en T-celle og anvendes til å målrette en CD19-uttrykkende celle, forårsaker lavere IFN γ -frigivelse av den CD19-uttrykkende målcellen enn den forårsaket av en T-celle som uttrykker en CAR som omfatter et CD19-bindende domene som omfatter

10 a) en variabel tungkjederegion (VH) som har komplementaritetsbestemmende regioner (CDR-er) med de følgende sekvensene:

CDR1 - GVSLPDY (SEQ ID No. 16);

CDR2 - WGSET (SEQ ID No. 17);

CDR3 - HYYYGGSYAMDY (SEQ ID No. 18); og

15 b) en variabel lett kjederegion (VL) som har CDR-er med de følgende sekvensene:

CDR1 - RASQDISKYLN (SEQ ID No. 19);

CDR2 - HTSRLHS (SEQ ID No. 20)

CDR3 - QQGNTLPYT (SEQ ID No. 21).

20 **8.** CAR ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori CDR-ene podes på et humant eller humanisert rammeverk.

9. Nukleinsyresekvens som koder for en CAR ifølge et hvilket som helst foregående krav.

25 **10.** Vektor som omfatter en nukleinsyresekvens ifølge krav 9.

11. Celle som omfatter en CAR ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8; fortrinnsvis hvori cellen er en T-celle eller en naturlig drepercelle (NK-celle).

30 **12.** Cellesammensetning som omfatter en flerhet av celler ifølge krav 11.

13. Fremgangsmåte for fremstilling av (i) en celle ifølge krav 11, som omfatter trinnet å transdukere eller transfekte en celle med en vektor ifølge krav 10; eller (ii) en cellesammensetning ifølge krav 12 som omfatter trinnet å transdukere eller transfekte en prøve av celler fra et individ ex vivo med en vektor ifølge krav 10.

35

14. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en celle ifølge krav 11 eller en cellesammensetning ifølge krav 12, sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer,

fortynningsmiddel eller eksipiens.

- 15.** Celle ifølge krav 11, en celledammensetning ifølge krav 12 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14 for anvendelse ved behandling av kreft, fortrinnsvis hvori
- 5 kreften er en B-cellemalignitet.