



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3280729 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 14/725 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C12N 5/0783 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.09.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.04.27
(86)	European Application Nr.	16719611.2
(86)	European Filing Date	2016.04.08
(87)	The European Application's Publication Date	2018.02.14
(30)	Priority	2015.04.08, US, 201562144497 P 2015.04.08, US, 201562144615 P 2015.04.08, US, 201562144639 P 2015.08.19, US, 201562207255 P 2015.12.04, US, 201562263423 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, 3600 Civic Center Boulevard, 9th Floor, Philadelphia, PA 19104, USA
(72)	Inventor	BITTER, Hans, 245 Tower Road, Lincoln, MA 01773, USA BORDEAUX, Jennifer, Mary, 1811 Aston Avenue, Carlsbad, CA 92008, USA BRANNETTI, Barbara, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits BROGDON, Jennifer, Novartis Institutes for Biomedical Research Inc. 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA DAKAPPAGARI, Naveen, Kumar, 1811 Aston Avenue, Carlsbad, CA 92008, USA GILL, Saar, 30 North 3rd Street Apt. 4A, Philadelphia, PA 19106, USA HIGHFILL, Steven, 5015 Battery Lane 1108, Bethesda, MD 20814, USA HUANG, Lu, 200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA JUNE, Carl, H., 409 Baird Road, Merion Station, PA 19066, USA KIM, Ju, Young, Carlsbad, CA 92008, USA LEI, Ming, Novartis Institutes for Biomedical Research Inc. 200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA LI, Na, Novartis Institutes for Biomedical Research Inc. 200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA LOEW, Andreas, 50 Bow Street Apt. 13, Somerville, MA 02143, USA ORLANDO, Elena, 4 Gilson Terrace 1, Somerville, MA 02143, USA RUELLA, Marco, 500 S. 47th Street Apt. 302 Philadelphia, PA 19143, USA TRAN, Thai, 1811 Aston Avenue, Carlsbad, CA 92008, USA ZHANG, Jimin, 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA ZHOU, Li, Novartis Institutes for Biomedical Research Inc. 200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA

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

-
- (54) Title **CD20 THERAPIES, CD22 THERAPIES, AND COMBINATION THERAPIES WITH A CD19 CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR) - EXPRESSING CELL**
- (56) References
- Cited:
- WO-A1-2013/123061, WO-A1-2015/075468, WO-A1-2016/028896, WO-A1-2016/102965, US-A1-2014 099 309, US-A1-2014 271 635, WO-A1-2014/130635, WO-A1-2016/164580, W. HASO ET AL: "Anti-CD22-chimeric antigen receptors targeting B cell precursor acute lymphoblastic leukemia", BLOOD, 14 December 2012 (2012-12-14), XP055048750, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2012-06-438002
- Anonymous: "EP Vantage - ASH - Novartis, Juno, June and Rosenberg steal the T-cell show", EP vantage, 9 December 2014 (2014-12-09), XP055291048, Retrieved from the Internet: URL:<http://epvantage.com/Universal/View.aspx?type=Story&id=546429&isEPVantage=yes> [retrieved on 2016-07-25]
- KEICHIRO MIHARA ET AL: "Synergistic and persistent effect of T-cell immunotherapy with anti-CD19 or anti-CD38 chimeric receptor in conjunction with rituximab on B-cell non-Hodgkin lymphoma", BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, vol. 151, no. 1, 8 June 2010 (2010-06-08), pages 37-46, XP055086001, ISSN: 0007-1048, DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08297.x
- E. ZAH ET AL: "T Cells Expressing CD19/CD20 Bispecific Chimeric Antigen Receptors Prevent Antigen Escape by Malignant B Cells", CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH, vol. 4, no. 6, 8 April 2016 (2016-04-08), pages 498-508, XP055290967, US ISSN: 2326-6066, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0231
- Marco Ruella: "Novel Chimeric Antigen Receptor T Cells for the Treatment of CD19-Negative Relapses Occurring after CD19-Targeted Immunotherapies", Blood Journal 124, 4 December 2014 (2014-12-04), page 966, XP055291040, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.bloodjournal.org/content/124/21/966> [retrieved on 2016-07-25]

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/>

EP3280729

1

Patentkrav

1. Celle som uttrykker et CAR-molekyl som binder CD19 (en CD19 CAR), for anvendelse i kombinasjon med en CD22-inhibitor i behandlingen av en sykdom assosiert med uttrykking av CD19 i et individ, hvori CD22-inhibitoren omfatter en celle som uttrykker et CAR-molekyl som binder seg til CD22 (en CD22 CAR), videre hvori CD22 CAR omfatter et anti-CD22-bindingsdomene omfattende:
- 5
- (i) en lettkjedekomplementaritetsbestemmende region 1 (LC CDR1) ifølge SEQ ID NO: 647, en lettkjedekomplementaritetsbestemmende region 2 (LC CDR2) ifølge SEQ ID NO: 658, en lettkjedekomplementaritetsbestemmende region 3 (LC CDR3) ifølge SEQ ID NO: 669, en tungkjedekomplementaritetsbestemmende region 1 (HC CDR1) ifølge SEQ ID NO: 497 eller SEQ ID NO: 1344, en tungkjedekomplementaritetsbestemmende region 2 (HC CDR2) ifølge SEQ ID NO: 508 eller SEQ ID NO: 1353, og en tungkjedekomplementaritetsbestemmende region 3 (HC CDR3) ifølge SEQ ID NO: 519 eller SEQ ID NO: 1362; eller
- 10
- (ii) en LC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 648, en LC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 659, en LC CDR3 ifølge SEQ ID NO: 670, en HC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 498 eller SEQ ID NO: 1345, en HC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 509 eller SEQ ID NO: 1354, og en HC CDR3 ifølge SEQ ID NO: 520 eller SEQ ID NO: 1363.
- 15
- 20
2. Den CD19 CAR-uttrykkende cellen, for anvendelse ifølge krav 1, hvori sykdommen assosiert med CD19-uttrykking er kreft, videre hvori CD22-inhibitoren administreres til individet etter CD19 CAR-terapien, hvor individet er en ikke-responderende, delvis responder, eller tilbakefaller til CD19 CAR-terapien når CD22-inhibitoren administreres.
- 25
3. Den CD19 CAR-uttrykkende cellen, for anvendelse ifølge krav 2, hvori:
- (a) individet har fått tilbakefall eller er identifisert som å ha fått tilbakefall basert på én eller flere gjenopptredener av blaster i blodet, beinmargen ($> 5\%$) eller et hvilket som helst ekstramedullært sete, etter en fullstendig respons;
- 30
- (b) individet har fått tilbakefall eller er identifisert som å ha fått tilbakefall basert på deteksjon av CD19-blaster over en forhåndsbestemt terskel, f.eks. over 1 %, 2 %, 3 %, 4

EP3280729

2

%, 5 % eller 10 %;

(c) individet har fått tilbakefall eller er identifisert som å ha fått tilbakefall basert på en økning i RNA-nivåer til én eller flere av MIR199A1, MIR1203, uc021ovp, ITM2C eller HLA-DQB1; eller

5 (c) individet har fått tilbakefall eller er identifisert som å ha fått tilbakefall basert på en reduksjon i RNA-nivåer av én eller flere av PPIAL4D, TTTY10, TXLNG2P, MIR4650-1, KDM5D, USP9Y, PRKY, RPS4Y2, RPS4Y1, NCRNA00185, SULT1E1 og EIF1AY.

10 4. Den CD19 CAR-uttrykkende cellen, for anvendelse ifølge krav 1, hvori den CD19 CAR-uttrykkende cellen administreres til individet når individet har mottatt, mottar eller er i ferd med å motta CD22-inhibitoren.

15 5. Den CD19 CAR-uttrykkende cellen, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori den CD19 CAR-uttrykkende cellen omfatter en første nukleinsyre som koder for CD19 CAR, og den CD22 CAR-uttrykkende cellen omfatter en andre nukleinsyre som koder for CD22 CAR, eventuelt hvori:

(i) den første nukleinsyren og den andre nukleinsyren er hver inneholdt i, f.eks. uttrykt av, en første immuneffektorcelle; eller
20 (ii) en første immuneffektorcelle inneholder f.eks. uttrykker den første nukleinsyren og en andre immuneffektorcelle inneholder f.eks. uttrykker den andre nukleinsyren.

25 6. Den CD19 CAR-uttrykkende cellen, for anvendelse ifølge krav 5, hvori den CD19 CAR-uttrykkende cellen omfatter både et anti-CD19-bindingsdomene og anti-CD22-bindingsdomenet, hvori antigenbindingsdomenene er et bispesifikt antistoff.

30 7. CD22-inhibitor, for anvendelse i behandlingen av en sykdom assosiert med uttrykking av CD19 hos et individ som har mottatt en CD19 CAR-terapi, men som ikke har respondert på den, har delvis respondert på den, eller har fått tilbakefall etter terapien, hvori CD22-inhibitoren omfatter en celle som uttrykker et CAR-molekyl som binder seg til CD22 (en CD22 CAR), videre hvori CD22 CAR omfatter et anti-CD22-bindingsdomene omfattende:

EP3280729

3

- (i) en lettkjedekomplementaritetsbestemmende region 1 (LC CDR1) ifølge SEQ ID NO: 647, en lettkjedekomplementaritetsbestemmende region 2 (LC CDR2) ifølge SEQ ID NO: 658, en lettkjedekomplementaritetsbestemmende region 3 (LC CDR3) ifølge SEQ ID NO: 669, en tungkjedekomplementaritetsbestemmende region 1 (HC CDR1) ifølge SEQ ID NO: 497 eller SEQ ID NO: 1344, en tungkjedekomplementaritetsbestemmende region 2 (HC CDR2) ifølge SEQ ID NO: 508 eller SEQ ID NO: 1353, og en tungkjedekomplementaritetsbestemmende region 3 (HC CDR3) ifølge SEQ ID NO: 519 eller SEQ ID NO: 1362; eller
- (ii) en LC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 648, en LC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 659, en LC CDR3 ifølge SEQ ID NO: 670, en HC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 498 eller SEQ ID NO: 1345, en HC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 509 eller SEQ ID NO: 1354, og en HC CDR3 ifølge SEQ ID NO: 520 eller SEQ ID NO: 1363.

8. Den CD19 CAR-uttrykkende cellen, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6 eller CD22-inhibitoren, for anvendelse ifølge krav 7, hvori CD19 CAR omfatter

- (a) et antistoff eller antistoffragment som inkluderer et anti-CD19-bindingsdomene, et transmembrandomene og et intracellulært signaldomene omfattende et stimuleringsdomene, og hvori anti-CD19-bindingsdomenet omfatter en LC CDR1, en LC CDR2, en LC CDR3, en HC CDR1, en HC CDR2, og en HC CDR3 ifølge et hvilket som helst CD19 scFv i 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, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111 og SEQ ID NO: 114, hvori CDR-ene bestemmes ved anvendelse av Kabat-nummereringsskjema, Chothia-nummereringsskjema eller kombinasjon derav;
- (b) et anti-CD19-bindingsdomene omfattende en LC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 25, en LC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 26, en LC CDR3 ifølge SEQ ID NO: 27, en HC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 19, en HC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 20–23, og en HC CDR3 ifølge SEQ ID NO: 24;
- (c) en lettkjedevariabel region av 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, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO:

EP3280729

4

111 eller SEQ ID NO: 114 og en tungkjedevariabel region av 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, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111 og SEQ ID NO: 114; eller

- 5 (d) et anti-CD19-bindingsdomene som omfatter en sekvens valgt fra en gruppe som består av 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 derav, eller et polypeptid av SEQ ID NO:58.

10

9. Den CD19 CAR-uttrykkende cellen, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6 eller 8 eller CD22-inhibitoren, for anvendelse ifølge krav 7 eller 8, hvori CD22 CAR omfatter et antistoff eller antistoffragment som inkluderer anti-CD22-bindingsdomenet, et transmembrandomene, og et intracellulært signaldomene omfattende et

15 stimuleringsdomene;

eventuelt hvori:

(a) anti-CD22-bindingsdomenet inkluderer:

- (i) den tungkjedevariable regionen til CD22 CAR 22–65 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 680, eller en aminosyresekvens med 95–99 %
- 20 identitet med aminosyren ifølge SEQ ID NO: 680; og/eller

(ii) den lettkjedevariable regionen til CD22 CAR22–65 omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 690, eller en aminosyresekvens med 95–99 % identitet med aminosyren ifølge SEQ ID NO: 690;

f.eks. den tungkjedevariable regionen til CD22 CAR 22–65 omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 680, og den lettkjedevariable regionen til CD22 CAR22–65 omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 690; eller

25

(b) anti-CD22-bindingsdomenet inkluderer:

- (i) den tungkjedevariable regionen til CD22 CAR 22–64 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 689, eller en aminosyresekvens med 95–99 %
- 30 identitet med aminosyren ifølge SEQ ID NO: 689; og/eller

(ii) den tungkjedevariable regionen til CD22 CAR22–64 omfattende

EP3280729

5

aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 679, eller en aminosyresekvens med 95–99 % identitet med aminosyren ifølge SEQ ID NO: 679;

f.eks. den variable lettkjederegionen til CD22 CAR 22–64 omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 679, og den variable tungkjederegionen til CD22 CAR22–64 omfattende
5 aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 689.

10. Den CD19 CAR-uttrykkende cellen, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, 8 eller 9 eller CD22-inhibitoren, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7–9, hvori CD22-CAR omfatter en scFv.

10

11. Den CD19 CAR-uttrykkende cellen, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6 eller 8–10 eller CD22-inhibitoren, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7–10, hvori CD22 CAR omfatter et antistoff eller antistoffragment som inkluderer anti-CD22-bindingsdomenet, et transmembrandomene og et intracellulært signaldomene
15 omfattende et stimuleringsdomene, hvori:

(i) transmembrandomenet omfatter et transmembrandomene av et protein valgt fra gruppen som består av alfa-, beta- eller zetakjeden til T-cellereseptoren, CD28, CD3-epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 og CD154;

20 (ii) antigenbindingsdomenet er assosiert med transmembrandomenet ved hjelp av en hengselregion, hvori hengselregionen eventuelt omfatter SEQ ID NO:14, eller en sekvens med 95–99 % identitet derav;

(iii) kostimuleringsdomenet er et funksjonelt signaldomene oppnådd fra et protein valgt fra gruppen som består av OX40, CD2, CD27, CD28, CD3, ICAM-1, LFA-1
25 (CD11a/CD18), ICOS (CD278) og 4-1BB (CD137), hvori eventuelt kostimuleringsdomenet omfatter en sekvens av SEQ ID NO:16 eller SEQ ID NO:51;

(iv) det intracellulære signaldomenet omfatter et funksjonelt signaldomene av 4-1BB og/eller et funksjonelt signaldomene av CD3-zeta; eller hvori det intracellulære signaldomenet omfatter sekvensen til SEQ ID NO:16 og/eller sekvensen til SEQ ID NO:17
30 eller SEQ ID NO:43; og/eller

(v) CAR-en videre omfatter en ledersekvens, hvori ledersekvensen eventuelt

EP3280729

6

omfatter SEQ ID NO: 13.

12. Den CD19 CAR-uttrykkende cellen, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, eller 8–11 eller CD22-inhibitoren, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av
5 kravene 7–11, hvori cellene omfatter T-celler eller NK-celler.

13. Den CD19 CAR-uttrykkende cellen, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, eller 8–12 eller CD22-inhibitoren, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7–12, hvori:

- 10 (i) sykdommen assosiert med CD19-uttrykking er valgt fra en proliferativ sykdom slik som en kreft, svulst eller malignitet eller en prekankrøs tilstand slik som myelodysplasi, et myelodysplastisk syndrom eller preleukemi, eller er en ikke-kreftrelatert indikasjon assosiert med uttrykking av CD19;
- (ii) sykdommen er én eller flere av en hematologisk kreft, akutt leukemi, akutt
15 lymfatisk leukemi utgått fra B-celler / akutt lymfoblastisk leukemi utgått fra B-celler / akutt lymfocytisk leukemi utgått fra B-celler (BALL), akutt lymfatisk leukemi utgått fra T-celler / akutt lymfoblastisk leukemi utgått fra T-celler / akutt lymfatisk leukemi utgått fra T-celler (TALL), lite lymfatisk lymfom (SLL), akutt lymfatisk leukemi / akutt lymfoblastisk leukemi / akutt lymfatisk leukemi (ALL); kronisk leukemi, kronisk myelogen leukemi (CML),
20 kronisk lymfatisk leukemi (CLL), non-Hodgkins lymfom eller myelom; eller
- (iii) sykdommen er en CD19-negativ kreft, f.eks. en CD19-negativ relapsert kreft.

14. Den CD19 CAR-uttrykkende cellen, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6 eller 8–13 eller CD22-inhibitoren, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av
25 kravene 7–13, hvori behandlingen videre omfatter:

- (a) å administrere:
et middel som øker effektiviteten til en celle som uttrykker et CAR-molekyl;
et middel som lindrer én eller flere bivirkninger assosiert med administrering av cellen som uttrykker et CAR-molekyl;
30 et middel som behandler sykdommen assosiert med CD19; eller
en sjekkpunktinhibitor;

EP3280729

7

- (b) å administrere til individet en inhibitor av én eller flere av CD10, CD34, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b eller CD79a for hvilke kreftcellen er positiv;
- (c) å administrere til individet en forbehandling, samtidig behandling eller post-CART-terapibehandling med et middel, f.eks. en sjekkpunktinhibitor, før initiering av en CART-terapi; og/eller
- (d) å utføre lymfodeplesjon på individet, f.eks. før administrering av én eller flere celler som uttrykker et CAR-molekyl som binder CD19, hvori lymfodeplesjonen eventuelt omfatter administrering av én eller flere av melfalan, cytoksan, syklofosamid og fludarabin.
- 10 15. Den CD19 CAR-uttrykkende cellen, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6 eller 8–14 eller CD22-inhibitoren, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7–14, hvori:
- (i) behandlingen omfatter et trinn for å bestemme om individet omfatter en CD19-negativ kreftcelle eller om individet omfatter en kreftcelle som er positiv for én eller
- 15 flere av CD22, CD10, CD34, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b eller CD79a; og/eller
- (ii) individet omfatter en CD19-negativ kreftcelle og en kreftcelle som er positiv for én eller flere av CD10, CD34, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b eller CD79a.
16. Den CD19 CAR-uttrykkende cellen, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av
- 20 kravene 1–6 eller 8–15 eller CD22-inhibitoren, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7–15, videre omfattende å transplantere en celle, f.eks. en hematopoietisk stamcelle, eller en beinmargscelle, i individet, f.eks. pattedyr.
17. Sammensetning omfattende, separat eller blandet:
- 25 (i) én eller flere celler som uttrykker et CAR-molekyl som binder CD19 (en CD19 CAR), og
- (ii) én eller flere celler som uttrykker et CAR-molekyl som binder seg til CD22 (en CD22 CAR), hvori CD22 CAR omfatter et anti-CD22-bindingsdomene omfattende:
- (a) en LC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 647, en LC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 658, en LC CDR3 ifølge SEQ ID NO: 669, en HC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 497 eller SEQ ID NO: 1344, en HC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 508 eller SEQ ID NO: 1353, og en HC CDR3 ifølge
- 30

EP3280729

8

SEQ ID NO: 519 eller SEQ ID NO: 1362; eller

- (b) en LC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 648, en LC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 659, en LC CDR3 ifølge SEQ ID NO: 670, en HC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 498 eller SEQ ID NO: 1345, en HC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 509 eller SEQ ID NO: 1354, og en HC CDR3 ifølge
5 SEQ ID NO: 520 eller SEQ ID NO: 1363.

18. Sammensetning, omfattende:

- (i) en første nukleinsyre som koder for et CAR-molekyl som binder CD19 (en CD19 CAR); og
- 10 (ii) en andre nukleinsyre som koder for et CAR-molekyl som binder CD22, hvori den første nukleinsyren og den andre nukleinsyren er i det samme eller et separat nukleinsyremolekyl, hvori CD22 CAR omfatter et anti-CD22-bindingsdomene omfattende:
- (a) en LC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 647, en LC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 658, en LC CDR3 ifølge SEQ ID NO: 669, en HC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 497 eller SEQ ID NO: 1344, en HC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 508 eller SEQ ID NO: 1353, og en HC CDR3 ifølge
15 SEQ ID NO: 519 eller SEQ ID NO: 1362; eller
- (b) en LC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 648, en LC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 659, en LC CDR3 ifølge SEQ ID NO: 670, en HC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 498 eller SEQ ID NO: 1345, en HC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 509 eller SEQ ID NO: 1354, og en HC CDR3 ifølge
20 SEQ ID NO: 520 eller SEQ ID NO: 1363.

19. Sammensetning omfattende én eller flere immuncellorceller og:

- (i) en første nukleinsyre som koder for, eller et første polypeptid omfattende, et CAR-molekyl som binder CD19 (en CD19 CAR); og
- 25 (ii) en andre nukleinsyre som koder for, eller et andre polypeptid omfattende, et CAR-molekyl som binder CD22, hvori CD22-CAR omfatter et anti-CD22-bindingsdomene omfattende:
- (1) en LC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 647, en LC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 658, en LC CDR3 ifølge SEQ ID NO: 669, en HC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 497 eller SEQ ID NO: 1344, en HC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 508 eller SEQ ID NO: 1353, og en HC CDR3 ifølge
30 SEQ ID NO: 519 eller SEQ ID NO: 1362; eller

EP3280729

9

(2) en LC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 648, en LC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 659, en LC CDR3 ifølge SEQ ID NO: 670, en HC CDR1 ifølge SEQ ID NO: 498 eller SEQ ID NO: 1345, en HC CDR2 ifølge SEQ ID NO: 509 eller SEQ ID NO: 1354, og en HC CDR3 ifølge SEQ ID NO: 520 eller SEQ ID NO: 1363;

5 eventuelt hvori:

(a) den første nukleinsyren eller det første polypeptidet og den andre nukleinsyren eller det andre polypeptidet er hver inneholdt i, f.eks. uttrykt av, en første immuncell;

(b) sammensetningen omfatter en første immuncelle som inneholder
10 f.eks. uttrykker den første nukleinsyren eller det første polypeptidet; og en andre immuncelle som inneholder f.eks. uttrykker den andre nukleinsyren eller det andre polypeptidet; eller

(c) sammensetningen ikke omfatter en celle som inneholder f.eks. uttrykker både
15 den første nukleinsyren eller det første polypeptidet; og den andre nukleinsyren eller det andre polypeptidet;
hvor den ene eller flere immuncellene eventuelt er en human T-celle, en CD8⁺ T-celle eller en NK-celle.

20. Celle omfattende nukleinsyresammensetningen ifølge krav 18, hvori cellen eventuelt er
20 en human T-celle, en CD8⁺ T-celle eller en NK-celle.

21. Celle ifølge krav 20, som videre uttrykker et inhibitorisk molekyl som omfatter:
et første polypeptid som omfatter minst en del av et inhiberende molekyl, assosiert med et
andre polypeptid som omfatter et positivt signal fra et intracellulært signaldomene,
25 hvori eventuelt det inhiberende molekylet som omfatter det første polypeptidet omfatter
minst en del av PD1 og et andre polypeptid omfattende et kostimuleringsdomene og primært
signaldomene.

22. Vektor omfattende nukleinsyresammensetningen ifølge krav 18.