



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3338794 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.05.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.02.26
(86)	European Application Nr.	18154090.7
(86)	European Filing Date	2013.07.12
(87)	The European Application's Publication Date	2018.06.27
(30)	Priority	2012.07.13, US, 201261671482 P 2013.03.14, US, 201361782982 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	The Trustees of the University of Pennsylvania, Center for Technology Transfer 3160 Chestnut Street, Suite 200, Philadelphia, PA 19104-6283, USA The Children's Hospital of Philadelphia, 34th and Civic Center Boulevard, Philadelphia, PA 19104, 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 KALOS, Michael D., 716 Carpenter Lane, Philadelphia, PA 19119, USA GRUPP, Stephan, 107 Llandaff Road, Havertown, PA 19083, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	TOXICITY MANAGEMENT FOR ANTI-TUMOR ACTIVITY OF CARS
(56)	References Cited:	WO-A2-2005/023761 GRAZYNA LIPOWSKA-BHALLA ET AL: "Targeted immunotherapy of cancer with CAR T cells: achievements and challenges", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 61, no. 7, 22 April 2012 (2012-04-22) , pages 953-962, XP035074376, ISSN: 1432-0851, DOI: 10.1007/S00262-012-1254-0 CARLOS A RAMOS ET AL: "Chimeric antigen receptor (CAR)-engineered lymphocytes for cancer therapy", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, vol. 11, no. 7, 1 July 2011 (2011-07-01), pages 855-873, XP055122639, ISSN: 1471-2598, DOI: 10.1517/14712598.2011.573476 RENIER BRENTJENS ET AL: "Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia With Genetically

Targeted Autologous T Cells: Case Report of an Unforeseen Adverse Event in a Phase I Clinical Trial", MOLECULAR THERAPY, vol. 18, no. 4, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 666-668, XP055143817, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2010.31

DAVID L. PORTER ET AL: "Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 365, no. 8, 25 August 2011 (2011-08-25), pages 725-733, XP055052475, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1103849

KEVIN J. CURRAN ET AL: "Chimeric antigen receptors for T cell immunotherapy: current understanding and future directions", THE JOURNAL OF GENE MEDICINE, vol. 14, no. 6, 27 June 2012 (2012-06-27), pages 405-415, XP055081970, ISSN: 1099-498X, DOI: 10.1002/jgm.2604

J. N. KOCHENDERFER ET AL: "B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells", BLOOD, vol. 119, no. 12, 8 December 2011 (2011-12-08), pages 2709-2720, XP055145503, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2011-10-384388

G. A. Yanik ET AL: "The impact of soluble tumor necrosis factor receptor etanercept on the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell", Blood, 15 October 2008 (2008-10-15), pages 3073-3081, XP055236431, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/112/8/3073.full.pdf> [retrieved on 2015-12-15]

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. T-celler som er transdusert for å uttrykke en kimærisk antigenreseptor (CAR-T-celler) for bruk i en fremgangsmåte for å behandle kreft hos en pasient, hvor fremgangsmåten omfatter infusjon av CAR-T-celler til pasienten og administrering av en cytokinininhibitor for å administrere toksisitet som følge av infusjon av CAR-T-celler, hvor cytokininhibitoren er en IL-6-inhibitor.
2. En cytokinininhibitor for bruk i en fremgangsmåte for å håndtere toksisiteten som følge av infusjon av T-celler som er transdusert for å uttrykke en kimærisk antigenreseptor (CAR-T-celler) til en pasient, hvor CAR-T-cellene blir brukt for å behandle kreft hos pasienten, videre hvor nevnte cytokinininhibitor er en IL-6-inhibitor.
3. CAR-T-cellene for bruk ifølge krav 1, eller cytokininhibitoren for bruk ifølge krav 2, hvor nevnte IL-6-inhibitor er en nukleinsyreinhibitor slik som et lite interfererende RNA (siRNA) eller antisense RNA, et antistoff eller et lite kjemisk molekyl.
4. CAR-T-cellene for bruk ifølge krav 1 eller 3, eller cytokininhibitoren for bruk ifølge krav 2 eller 3, hvor IL-6-inhibitoren er et anti-IL-6-antistoff som spesifikt binder IL-6 eller hvor IL-6 inhibitor er tocilizumab.
5. CAR-T-cellene for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3 eller 4, eller cytokininhibitoren for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 2-4, hvor CAR omfatter et ekstracellulært domene som har et antigengjenkjenningsdomene som retter seg mot et tumorantigen, en transmembran-domene, og et cytoplasmatisk domene.
6. CAR-T-cellene for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 3-5, eller cytokininhibitoren for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 2-5, hvor CAR er en anti-CD19-CAR, eventuelt hvor den antigenbindende enheten er sammen med en eller flere intracellulære domener som er valgt fra et CD137-(4-1BB)-signaliseringsdomene, et CD28-signaliseringsdomene, et CD3zeta-signaldomene og hvilken som helst kombinasjon derav.

7. CAR-T-cellene eller cytokininhibitor for bruk ifølge krav 6, hvor nevnte toksisitet er cytokinfrigjøringssyndrom, noe som fører til hemophagocytic lymphohistiocytosis / makrofagaktiveringssyndrom.

8. CAR-T-cellene eller cytokininhibitor for bruk ifølge krav 6 eller 7, hvor nevnte CAR-T-celler induserer forhøyede nivåer av IFN- γ , TNF α og IL-2 i pasienten.

9. CAR-T-cellene for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 3-7, eller cytokininhibitoren for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 2-7, hvor nivåene av hvilket som helst cytokin som er valgt fra IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IL-1Ra, IL-2R, IFN- α , IFN- γ , MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, TNF α , GM-CSF, G-CSF, CXCL9, CXCL 10, CXCR-faktorer, VEGF, RANTES, EOTAXIN, EGF, HGF, FGF- β , CD40, CD40L og ferritin økes eller reduseres som et resultat av å motta nevnte CAR-T-celleinfusjon.

10. CAR-T-cellene for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 3-9, eller cytokininhibitoren for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 2-9, hvor kreften er:

- (i) en hematologisk malignitet, *f.eks.* akutt leukemi (for eksempel akutt lymfocytisk leukemi, akutt myelocytisk leukemi, akutt myelogen leukemi og myeloblastisk, promyelocytisk, myelomonocytisk, monocytisk og erytroleukemi), kronisk leukemi (så som kronisk myelocytisk (granulocytisk) leukemi, kronisk myelogen leukemi, kronisk lymfocytisk leukemi), polycythemia vera, lymfom, Hodgkins sykdom, ikke-Hodgkins lymfom (indolente og høykvalitetsformer), multippelt myelom, Waldenstroms makroglobulinemi, tungkjede sykdom, myelodysplastisk syndrom, hårcelleleukemi og myelodysplasi; pre-B ALL (pediatrisk indikasjon), voksen ALL, mantelcellelymfom eller diffus stor B-cellelymfom, videre hvor CAR er en anti-CD19-CAR;
- (ii) en solid tumor;
- (iii) en primær- eller metastatisk kreft; og/eller
- (iv) ildfast eller resistent mot konvensjonell kemoterapi.

11. CAR-T-cellene for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 3-10, eller cytokininhibitoren for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 2-10, hvor CAR er designet for å målrette CD19 og kreften er valgt fra pre-BALL (pediatrisk indikasjon), voksne ALLE, mantelcellelymfom, og diffus stor B-cellelymfom.

12. CAR-T-cellene for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 3-11, eller cytokininhibitoren for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 2-11, hvor CAR-T-cellene er humane T-celler som er transdusert *in vitro* med en vektor som uttrykker CAR, og CAR-T-cellene er autologe for pasienten.

13. CAR-T-cellene for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 3-12, eller cytokininhibitoren for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 2-12, hvor CAR-T-cellene administreres som en farmasøytisk sammensetning i kombinasjon med fortynningsmidler og/eller andre komponenter men ikke IL-2.

14. CAR-T-cellene for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 3-13, eller cytokininhibitoren for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 2-13, hvor fremgangsmåten videre omfatter administrering av et steroid og/eller en TNF α -inhibitor, f.eks. etanercept, til pasienten.