



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3613439 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 48/00 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
C12N 9/14 (2006.01)
C12N 9/90 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.08.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.04.07
(86)	European Application Nr.	19188398.2
(86)	European Filing Date	2014.02.14
(87)	The European Application's Publication Date	2020.02.26
(30)	Priority	2013.02.15, US, 201361765585 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	EP3300745, 2014.02.14
(73)	Proprietor	THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA, 1111 Franklin Street, 12th Floor, Oakland, CA 94607-5200, USA
(72)	Inventor	WU, Chia-Yung, 1 Hawthorne Street Unit 4F, San Francisco, CA 94105, USA ONUFFER, James, 1032 Fountain Street, Alameda, CA 94501, USA LIM, Wendell A., 149 Collins Street, San Francisco, CA 94118, USA

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

(54) Title **CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR AND METHODS OF USE THEREOF**

(56) References

Cited:

ROBERT DEROSE ET AL: "Manipulating signaling at will: chemically-inducible dimerization (CID) techniques resolve problems in cell biology", PFLUEGERS ARCHIV: EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol. 465, no. 3, 9 January 2013 (2013-01-09), pages 409-417, XP055221913, DE ISSN: 0031-6768, DOI: 10.1007/s00424-012-1208-6

MARCO L. DAVILA ET AL: "How do CARs work? : Early insights from recent clinical studies targeting CD19", ONCOIMMUNOLOGY, vol. 1, no. 9, 1 December 2012 (2012-12-01), pages 1577-1583, XP055445746, US ISSN: 2162-4011, DOI: 10.4161/onci.22524

SADELAIN M ET AL: "The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors", CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY, ELSEVIER, OXFORD, GB, vol. 21, no. 2, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 215-223, XP026058399, ISSN: 0952-7915, DOI: 10.1016/J.COI.2009.02.009 [retrieved on 2009-03-25]

C.-Y. WU ET AL: "Remote control of therapeutic T cells through a small molecule-gated chimeric receptor", SCIENCE, vol. 350, no. 6258, 16 October 2015 (2015-10-16), pages aab4077-aab4077, XP055260068, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.aab4077

EVRIPIDIS LANITIS ET AL: "Redirected Antitumor Activity of Primary Human Lymphocytes Transduced With a Fully Human Anti-mesothelin Chimeric Receptor", MOLECULAR THERAPY, vol. 20, no. 3, 1 March 2012 (2012-03-01), pages 633-643, XP055066976, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2011.256

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/>

3613439

1

Patentkrav

- 5 **1.** Heterodimerisk, betinget aktiv kimær antigenreseptor (CAR), omfattende:
et første polypeptid omfattende et antigenbindende domene som
omfatter en variabel region til et enkeltkjedet antistoff som spesifikt
binder til mesotelin, et første element av dimeriseringsparet og et første
transmembrandomene; og
et andre polypeptid omfattende et andre element av et dimeriseringspar,
et andre transmembrandomene og et intracellulært signaleringsdomene;
- 10 hvori et dimeriseringsmiddel dimeriserer den heterodimeriske CAR-en når det
første og andre polypeptidet uttrykkes av en celle med dimeriseringsmidlet
bundet mellom dimeriseringsparelementene til det første og andre polypeptidet.
- 2.** Den heterodimeriske, betinget aktive CAR-en ifølge krav 1, hvori det
15 intracellulære signaleringsdomenet er et intracellulært CD3-zeta-
signaleringsdomene eller et intracellulært ZAP-70-signaleringsdomene.
- 3.** Den heterodimeriske, betinget aktive CAR-en ifølge krav 1 eller 2, hvori det
20 første polypeptidet, det andre polypeptidet eller både det første og det andre
polypeptidet omfatter et ko-stimulatorisk polypeptid.
- 4.** Den heterodimeriske, betinget aktive CAR-en ifølge krav 3, hvori det/de ko-
stimulatoriske polypeptidet/polypeptidene er valgt fra gruppen bestående av: 4-
1BB, CD28, ICOS, OX-40, BTLA, CD27, CD30, GITR og HVEM.
- 25 **5.** Den heterodimeriske, betinget aktive CAR-en ifølge hvilke som helst av de
foregående kravene, hvori det første og det andre elementet av
dimeriseringsparet er valgt fra:
- 30 a) FK506-bindingsprotein (FKBP) og FKBP-rapamycin-assosiert protein
(FRB);
b) et gibberellinsyre-insensitivt (GAI) -protein og et gibberellinreseptor
(GID1) -protein;
c) FKBP og katalytisk kalsineurin underenhet A (CnA);

3613439

2

- d) et abscisinsyrereseptor (PYL) -protein og et abscissinsyre-insensitivt (ABI) -protein;
- e) FKBP og syklofilin;
- f) FK506-bindende protein (FKBP) og FKBP;
- 5 g) gyrase B (GyrB) og GyrB;
- h) dihydrofolatreduktase (DHFR) og DHFR; og
- i) DmrB og DmrB.

10 **6.** Ett eller flere nukleinsyremolekyler omfattende nukleotidsekvenser som koder for den heterodimeriske, betinget aktive CAR-en ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene.

15 **7.** Det ene eller flere nukleinsyremolekyler ifølge krav 6, hvori nukleotidsekvensene er bundet til en T-lymfocytts-spesifikk promotor eller en NK-celle-spesifikk promotor.

20 **8.** Det ene eller flere nukleinsyremolekyler ifølge krav 6 eller krav 7, hvori nukleinsyren er *in vitro*-transkribert RNA eller er til stede i en rekombinant ekspresjonsvektor.

9. *In vitro*- eller *ex vivo*-pattedyrcelle som er genetisk modifisert for å frembringe den heterodimere, betinget aktive CAR-en ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5.

25 **10.** Cellen ifølge krav 9, hvori cellen er en stamcelle, så som en hematopoietisk stamcelle (HSC), en progenitorcelle, en celle derivert fra en stamcelle eller en progenitorcelle, en T-lymfocytts eller en NK-celle.

30 **11.** Fremgangsmåte for aktivering av en T-lymfocytts *in vitro* eller *ex vivo*, der fremgangsmåten omfatter å bringe T-lymfocytten i kontakt med et dimeriseringsmiddel og mesotelin, hvori T-lymfocytten er genetisk modifisert for å frembringe en heterodimer, betinget aktiv CAR ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, og hvori den heterodimere, betinget aktive CAR-en dimeriserer i

3613439

3

nærvær av dimeriseringsmidlet og mesotelinet og aktiverer T-lymfocytten, hvorved det frembringes en aktivert T-lymfocyt.

5 **12.** Fremgangsmåte for å danne cellen ifølge krav 9 eller krav 10, der fremgangsmåten omfatter genetisk modifisering av en pattedyrcelle *in vitro* eller *ex vivo* med en ekspresjonsvektor omfattende nukleotidsekvenser som koder for den heterodimere, betinget aktive CAR-en ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, eller genetisk modifisering av en pattedyrcelle med et RNA omfattende nukleotidsekvenser som koder for den heterodimere, betinget aktive CAR-en

10 ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5.

13. Betinget aktiv CAR ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft hos et individ, der fremgangsmåten omfatter:

15 genetisk modifisering av T-lymfocytter oppnådd fra individet med en ekspresjonsvektor omfattende nukleotidsekvenser som koder for den heterodimere, betinget aktive CAR-en, hvori det antigen-bindende domenet i den heterodimere, betinget aktive CAR-en er spesifikt for en mesotelinepitop på en kreftcelle i individet, og hvori den genetiske

20 modifikasjonen utføres *ex vivo*;

 ii) innføring av de genetisk modifiserte T-lymfocytterne i individet; og

 iii) administrering av en effektiv mengde av et dimeriseringsmiddel til individet, hvori dimeriseringsmidlet induserer dimerisering av den

25 heterodimere, betinget aktive CAR-en, hvori dimeriseringen sørger for aktivering av de genetisk modifiserte T-lymfocytterne og dreping av kreftcellen, hvorved kreften behandles.

14. Den betinget aktive CAR-en for anvendelse ifølge krav 13, hvori dimeriseringsmidlet er en rapalog.

30

15. Den betinget aktive CAR-en for anvendelse ifølge krav 13 eller krav 14, hvori kreften er mesoteliom, brystkreft eller lungekreft.