



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3824905 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 14/705 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 1/18 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

C07K 14/715 (2006.01)

C07K 14/725 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/32 (2006.01)

C07K 19/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.05.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2025.01.08
(86)	European Application Nr.	20201497.3
(86)	European Filing Date	2013.08.20
(87)	The European Application's Publication Date	2021.05.26
(30)	Priority	2012.08.20, US, 201261691117 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
(62)	Divided application	EP2884999, 2013.08.20
(73)	Proprietor	Fred Hutchinson Cancer Center, 1100 Fairview Avenue North, Seattle, WA 98109, USA Seattle Children's Hospital, dba Seattle Children's Research Institute, 1900 9th Avenue, Seattle, WA 98101, USA
(72)	Inventor	Riddell, Stanley R., 1763 268th Place SE, Sammamish, WA 98075, USA Hudecek, Michael, Mozartstrasse 13/411, 04107 Leipzig, Tyskland Jensen, Michael, 3494 Pleasant Beach Drive, Bainbridge Island, WA 98110, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **METHOD AND COMPOSITIONS FOR CELLULAR IMMUNOTHERAPY**

(56) References

Cited:

WO-A1-2012/129514, WO-A2-02/077029

E. J. CHEADLE ET AL: "Natural Expression of the CD19 Antigen Impacts the Long-Term Engraftment but Not Antitumor Activity of CD19-Specific Engineered T Cells", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 184, no. 4, 20 January 2010 (2010-01-20), pages 1885 - 1896, XP055034825, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.0901440

TILL BRIAN G ET AL: "Adoptive immunotherapy for indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma using genetically modified autologous CD20-specific T cells", BLOOD, vol. 112, no. 6, September 2008 (2008-09-01), pages 2261 - 2271, XP002718371, ISSN: 0006-4971

M. HUDECEK ET AL: "The B-cell tumor-associated antigen ROR1 can be targeted with T cells modified to express a ROR1-specific chimeric antigen receptor", BLOOD, vol. 116, no. 22, 25 November 2010 (2010-11-25), pages 4532 - 4541, XP055034816, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2010-05-283309

PHILIPP KOEHLER ET AL: "Engineered T Cells for the Adoptive Therapy of B-Cell Chronic Lymphocytic Leukaemia", ADVANCES IN HEMATOLOGY, vol. 180, no. 9, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 6365 - 13, XP055094721, ISSN: 1687-9104, DOI: 10.1073/pnas.0710198105

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/>

3824905

1

Patentkrav

1. Kimært reseptorpolypeptid, omfattende:

- a) et ligandbindende domene, hvor det ligandbindende domene binder til en ligand, hvor det ligandbindende domene er et variabelt enkeltkjedefragment som spesifikt binder CD19, og hvor det ligandbindende domene omfatter aminosyresekvensen:
- 5 DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS
RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEG
STKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSE
TTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQG
TSVTVSS;
- b) en spacer av en lengde som er spesifikk for liganden, hvor spaceren tilveiebringer forhøyet T-celle-proliferasjon og/eller cytokinproduksjon som reaksjon på liganden når sammenlignet med en kimær referansereseptor, hvor spaceren er av en lengde
- 10 på 15 aminosyrer eller mindre og omfatter aminosyresekvensen:
ESKYGPPCPPCP;
- c) et transmembrandomene, hvor transmembrandomenet omfatter aminosyresekvensen: MFWVLVVVGGVLACYSLVTVAFIIFWV av et CD28-transmembrandomene; og
- 15 d) et intracellulært signaliseringsdomene, hvor det intracellulære signaliseringsdomene omfatter signaliseringsdomenet av CD3 zeta og signaliseringsdomenet av 4-1BB, hvor det intracellulære signaliseringsdomene omfatter aminosyresekvensen:
- KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQ
NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR.

20

2. Kimært reseptorpolypeptid ifølge krav 1, hvor spaceren er av en lengde på 12 aminosyrer.

3824905

2

3. Ekspresjonsvektor, som omfatter en isolert kimær reseptor-nukleinsyre, som koder for et kimært reseptor-polypeptid ifølge krav 1 eller krav 2, hvor ekspresjonsvektoren er en simian-virus-40-vektor, en adenovirus-vektor, en vektor av et adenoassosiert virus (AAV), en lentiviral vektor eller en retroviral vektor.

5

4. Ekspresjonsvektor ifølge krav 3, som videre omfatter et polynukleotid som koder for en markørsekvens; valgfritt hvor markørsekvensen er en trunkert epidermal vekstfaktorreseptor som har aminosyresekvensen:

MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSIGDLHILPV
AFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQF
SLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVHISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENS
CKATGQVCHALCSPEGCGWGEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPRFVENSECIQ
CHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGH
VCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM.

10

5. Ekspresjonsvektor ifølge krav 4, hvor polynukleotidet som koder for markørsekvensen, er valgfritt forbundet med et polynukleotid som koder for en linker-sekvens; valgfritt hvor linker-sekvensen er en spaltbar linker-sekvens T2A, som omfatter aminosyresekvensen LEGGGEGRGSLLTCGDVEENPGPR.

15

6. Ekspresjonsvektor ifølge et hvilket som helst av kravene 3-5, hvor ekspresjonsvektoren koder for et polypeptid som har aminosyresekvensen:

3824905

3

MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK
 PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGG
 GTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGV
 WIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYC
 AKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVTSSESKYGPPCPPCMFWVLVVVGGVLACYSLLV
 VAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADA
 PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
 AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRLEGGGEGRGSLLT
 CGDVEENPGPRMLLLVTSLLLCELPHPAFLIPRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNC
 TSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEI
 IRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQ
 KTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGE
 PREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNT
 LVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGI
 GLFM.

7. Vertscelle, som omfatter et kimært reseptorpolypeptid ifølge krav 1 eller krav 2
 5 eller ekspresjonsvektor ifølge et hvilket som helst av kravene 3-6.
8. Vertscelle ifølge krav 7, hvor vertscellen er en autolog eller allogen T-celle.
9. Vertscelle ifølge krav 7 eller krav 8, hvor vertscellen er en ekspandert T-celle,
 10 valgfritt hvor T-cellen ekspanderes *in vitro*.
10. Vertscelle ifølge et hvilket som helst av kravene 7-9, hvor vertscellen er en
 transformert eller transdusert lymfocytt.
11. Vertscelle ifølge et hvilket som helst av kravene 7-10, hvor vertscellen er en
 15 cytotoxisk CD8+ lymfocytt-T-celle.

3824905

4

12. Vertscelle ifølge krav 11, hvor den cytotoksiske CD8+ lymfocytt-T-celle velges ut fra gruppen bestående av naive CD8+ T-celler, sentrale CD8+ T-minneceller, CD8+ effektor-T-minneceller og CD8+ bulk-T-celler.

- 5 13. Vertscelle ifølge krav 12, hvor den sentrale T-minnecelle er positiv for CD45RO+, CD62L+ og CD8+.

14. Vertscelle ifølge et hvilket som helst av kravene 7-13, hvor vertscellen er en CD4+ T-lymfocytt-hjelpercelle.

10

15. Vertscelle ifølge krav 14, hvor CD4+ T-lymfocytt-hjelpercellen velges ut fra gruppen bestående av naive CD4+ T-celler, sentrale CD4+ T-minneceller, CD4+ effektor-T-minneceller og CD4+ bulk-T-celler.

- 15 16. Vertscelle ifølge krav 15, hvor den naive CD4+ T-celle er positiv for CD45RA+, CD62L+ og CD4+, og negativ for CD45RO.

17. Sammensetning som omfatter en vertscelle ifølge et hvilket som helst av kravene 7-16, i en farmasøytisk akseptertbar eksipiens.

20

18. Sammensetning ifølge krav 17, som omfatter en CD4+ T-celle-vertscelle og/eller en CD8+ T-celle-vertscelle.

- 25 19. Sammensetning ifølge krav 17, som omfatter vertscellen ifølge et hvilket som helst av kravene 11-13 og vertscellen ifølge et hvilket som helst av kravene 14-16.

3824905

5

20. Sammensetning ifølge krav 17, som omfatter et cellepreparat som har den cytotoxiske CD8+ lymfocyt-T-celle ifølge et hvilket som helst av kravene 11-13 og/eller et cellepreparat som har CD4+ lymfocyt-T-hjelpercellen ifølge et hvilket som helst av kravene 14-16.

5

21. Vertscelle ifølge et hvilket som helst av kravene 7-16 eller sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 17-20 for anvendelse i behandlingen av kreft.

22. Vertscelle eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 21, hvor kreften er en fast tumor eller et hematologisk malignom.

10

23. Vertscelle eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 21 eller krav 22, som omfatter å administrere et cellepreparat omfattende den cytotoxiske CD8+ lymfocyt-T-celle ifølge et hvilket som helst av kravene 11-13 og å administrere et cellepreparat som omfatter CD4+ lymfocyt-T-hjelpercellen ifølge et hvilket som helst av kravene 14-16.

15

24. Vertscelle eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 23, hvor cellepreparatet som omfatter den cytotoxiske CD8+ lymfocyt-T-celle ifølge et hvilket som helst av kravene 11-13 og cellepreparatet som omfatter CD4+ lymfocyt-T-hjelpercellen ifølge et hvilket som helst av kravene 14-16, koadministreres.

20