



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3888674 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 35/17 (2015.01)

A61P 35/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.08.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.04.03
(86)	European Application Nr.	21160203.2
(86)	European Filing Date	2015.04.07
(87)	The European Application's Publication Date	2021.10.06
(30)	Priority	2014.04.07, US, 201461976396 P 2014.06.03, US, 201462007309 P 2014.08.12, US, 201462036493 P 2014.11.06, US, 201462076238 P 2014.12.05, US, 201462087888 P 2014.12.29, US, 201462097278 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	EP3129470, 2015.04.07
(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	BYRD, John, 1950 Arlington Avenue, Columbus, OH 43212, USA DUBOVSKY, Jason, 1040 Larkstone Drive, Columbus, OH 43235, USA FRAIETTA, Joseph, 18 Saddle Lane, Cherry Hill, NJ 08002, USA GILL, Saar, 30 North 3rd Street Apt. 4A, Philadelphia, PA 19106, USA GLASS, David, Novartis Institutes for Biomedical Research Inc. 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA JOHNSON, Amy, 5696 Winters Run Road, Dublin, OH 43016, USA JUNE, Carl H., 409 Baird Road, Merion Station, PA 19066, USA KENDERIAN, Saad, 103 Surgeon Generals Court, Philadelphia, PA 19146, USA MANNICK, Joan, Novartis Institutes for Biomedical Research Inc. 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA MAUS, Marcela, 705 Haviland Drive, Bryn Mawr, PA 19010, USA MURPHY, Leon, Novartis Institutes for Biomedical Research Inc. 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA MUTHUSAMY, Natarajan, 6129 Glenworth Court, Galloway, OH 43119, USA PORTER, David L., 821 Crum Creek Road, Springfield, PA 19064, USA RUELLA, Marco, 500 S. 47th Street Apt. 207, Philadelphia, PA 19143, USA SELLERS, William Raj, Novartis Institutes for Biomedical Research Inc. 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA

WASIK, Mariusz, 210 Cedarbrook Road, Ardmore, PA 19003, USA
BROGDON, Jennifer, c/o Novartis Institutes for Biomedical Research Inc. 250
Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA

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

(54) Title **TREATMENT OF CANCER USING ANTI-CD19 CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR**

(56) References

Cited:

WO-A1-2014/153270

WO-A1-2012/079000

BROWN J R ET AL: "Novel Treatments for Chronic Lymphocytic Leukemia and Moving Forward", AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY EDUCATIONAL BOOK, vol. 34, 2014, pages e317-e325, XP055201368, ISSN: 1548-8748, DOI: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.e317

HUYE E L ET AL: "Combining mTor Inhibitors With Rapamycin-resistant T Cells: A Two-pronged Approach to Tumor Elimination", MOLECULAR THERAPY, vol. 19, no. 12, 30 August 2011 (2011-08-30), pages 2239-2248, XP055191016, GB ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2011.179

XU Y ET AL: "Closely related T-memory stem cells correlate with in vivo expansion of CAR.CD19-T cells and are preserved by IL-7 and IL-15", BLOOD, vol. 123, no. 24, 29 April 2014 (2014-04-29), pages 3750-3759, XP055201372, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2014-01-552174

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. Celle som uttrykker et CAR-molekyl som binder CD19 (en CAR19-uttrykkende celle) for
5 anvendelse i behandlingen av en sykdom assosiert med uttrykking av CD19 hos et individ,
hvor i individet er en fullstendig responder, en delvis responder, har stabil sykdom eller har
progressiv sykdom, etter behandling med en BTK-inhibitor, og hvor i behandling med den
CAR19-uttrykkende cellen omfatter administrering av den CAR19-uttrykkende cellen under
perioden av den fullstendige responsen, delvise responsen, stabile sykdommen eller
10 progressive sykdommen.
2. Sammensetning omfattende en celle, eventuelt en cellepopulasjon, som uttrykker et CAR-
molekyl som binder CD19 (en CAR19-uttrykkende celle) for anvendelse, i kombinasjon
med en BTK-inhibitor i behandlingen av en sykdom assosiert med uttrykking av CD19 i et
15 pattedyr, eventuelt et menneske, og hvor i
den CAR19-uttrykkende cellen administreres til pattedyret etter administrering av
BTK-inhibitoren.
3. Cellen for anvendelse ifølge krav 1, eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 2,
20 hvor i
(i) den CAR19-uttrykkende cellen administreres i kombinasjon med fortsatt
administrering av BTK-inhibitoren eller etter opphør av administrering av BTK-inhibitoren;
(ii) administrering av den CAR19-uttrykkende cellen begynner minst 1 uke, 2 uker, 3
uker, 4 uker, 1 måned, 2 måneder, 3 måneder, 4 måneder, 6 måneder, 9 måneder, 12
25 måneder, 15 måneder, 18 måneder eller 24 måneder etter behandling med BTK-inhibitoren
begynner;
(iii) individet eller pattedyret er en fullstendig eller delvis responder på BTK-inhibitoren,
eventuelt hvor i BTK-inhibitoren er ibrutinib; og/eller
(iv) individet eller pattedyret er, eller er identifisert som å være, en fullstendig eller delvis
30 responder på den CAR19-uttrykkende cellen.

4. Cellen for anvendelse ifølge krav 1 eller 3, eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 2 eller 3, hvori BTK-inhibitoren velges fra ibrutinib, GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774 eller LFM-A13.
- 5 5. Cellen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3 eller 4, eller sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2–4 hvori cellen uttrykker et CAR-molekyl omfattende et anti-CD19-bindingsdomene, et transmembrandomene og et intracellulært signaleringsdomene.
- 10 6. Cellen for anvendelse ifølge krav 5, eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 5, hvori:
- (i) det intracellulære signaleringsdomenet omfatter et ko-stimulatorisk domene og et primært signaleringsdomene;
- (ii) CAR-molekylet omfatter et anti-CD19-bindingsdomene omfattende en
- 15 lettkjedekomplementaritetsbestemmende region 1 (LC CDR1), en lettkjedekomplementaritetsbestemmende region 2 (LC CDR2), en lettkjedekomplementaritetsbestemmende region 3 (LC CDR3), en tungkjedekomplementaritetsbestemmende region 1 (HC CDR1), en tungkjedekomplementaritetsbestemmende region 2 (HC CDR2), og en
- 20 tungkjedekomplementaritetsbestemmende region 3 (HC CDR3) for et anti-CD19-bindingsdomene;
- (iii) anti-CD19-bindingsdomenet omfatter en variabel region av murin lettkjede i SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 58, eller SEQ ID NO: 59, en variabel region av murin tungkjede fra SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 58, eller SEQ ID NO: 59, eller begge deler;
- 25 (iv) anti-CD19-bindingsdomenet omfatter en LC CDR1 ifølge SEQ ID NO:25, en LC CDR2 ifølge SEQ ID NO:26, og en LC CDR3 ifølge SEQ ID NO:27;
- (v) anti-CD19-bindingsdomenet omfatter en HC CDR1 ifølge SEQ ID NO:19, en HC CDR2 ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO:20–23, og en HC CDR3 ifølge SEQ ID NO:24;
- 30 (vi) anti-CD19-bindingsdomenet omfatter en sekvens av SEQ ID NO:59, eller en sekvens med 95–99 % identitet dertil; og/eller
- (vii) anti-CD19-bindingsdomenet kobles til transmembrandomenet av en hengselregion, f.eks. hvori hengselregionen omfatter en sekvens av SEQ ID NO:14 eller SEQ ID NO:45.

7. Cellen for anvendelse av krav 5 eller 6, eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 5 eller 6, hvori anti-CD19-bindingsdomenet er et humanisert anti-CD19-bindingsdomene, eventuelt hvori

- 5 (i) det humaniserte anti-CD19-bindingsdomenet omfatter en sekvens valgt fra: 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 dertil; og/eller
- (ii) det humaniserte anti-CD19-bindingsdomenet er et scFv som omfatter en
10 lettkjedevariabel region festet til en tungkjedevariabel via et bindeledd, f.eks. hvori bindeleddet omfatter en sekvens av SEQ ID NO:53.

8. Cellen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 3–7, eller sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2–7, hvori:

- 15 (i) CAR-molekylet omfatter et transmembrandomene av et protein valgt fra: alfa-, beta- eller zetakjeden til T-cellereseptoren, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 eller CD154, eventuelt hvori transmembrandomenet omfatter en sekvens av SEQ ID NO:15;
- (ii) CAR-molekylet omfatter et ko-stimulatorisk domene, f.eks. hvori det ko-stimulatoriske domenet omfatter et funksjonelt signaleringsdomene av et protein valgt fra:
20 OX40, CD2, CD27, CD28, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18) eller 4-1BB (CD137), f.eks. hvori det ko-stimulatoriske domenet omfatter en sekvens av SEQ ID NO:16 eller SEQ ID NO:51;
- (iii) CAR-molekylet omfatter et intracellulært signaleringsdomene, f.eks. hvori:
- 25 (a) det intracellulære signaleringsdomenet omfatter et funksjonelt signaleringsdomene av 4-1BB, et funksjonelt signaleringsdomene av CD3-zeta, eller begge deler, eller
- (b) det intracellulære signaleringsdomenet omfatter en sekvens av CD27, et funksjonelt signaleringsdomene av CD3-zeta, eller begge deler;
- 30 videre hvori det intracellulære signaleringsdomenet eventuelt omfatter:
- (c) en sekvens av SEQ ID NO:16, en sekvens av SEQ ID NO:17, eller begge deler;

- (d) en sekvens av SEQ ID NO:16, en sekvens av SEQ ID NO:43, eller begge deler;
- (e) en sekvens av SEQ ID NO:51, en sekvens av SEQ ID NO:17, eller begge deler; eller
- 5 (f) en sekvens av SEQ ID NO:51, en sekvens av SEQ ID NO:43, eller begge deler;
- (iv) CAR-molekylet videre omfatter en ledersekvens, f.eks. hvori ledersekvensen omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO:13; og/eller
- (v) CAR-molekylet omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:31,
- 10 SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41 eller SEQ ID NO:42.

9. Cellen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 3–8 eller
 15 sammensetningen, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2–8, hvori CAR-en er en regulerbar CAR (RCAR), eventuelt hvori RCAR-en omfatter:

- (a) et intracellulært signalelement omfattende et intracellulært signaldomene og et første byttedomene,
- (b) et antigenbindingselement omfattende et antigenbindingsdomene som binder CD19 og
- 20 et andre byttedomene; og
- (c) et transmembrandomene

10. Cellen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 3–9, eller
 sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2–9, hvori sykdom
 25 assosiert med uttrykking av CD19 er en kreft, eventuelt hvori kreften velges fra: en hematologisk kreft slik som en leukemi eller lymfom, eventuelt hvori leukemien eller lymfomet er kronisk lymfatisk leukemi (KLL), mantelcellelymfom (MCL), multippelt myelom, akutt lymfatisk leukemi / akutt lymfoblastisk leukemi (ALL), Hodgkins lymfom, akutt lymfatisk leukemi fra B-celler / akutt lymfoblastisk leukemi fra B-celler (BALL), akutt

30 lymfatisk leukemi fra T-celler / akutt lymfoblastisk leukemi fra T-celler (TALL), lite lymfatisk lymfom (SLL), prolymfocytisk leukemi fra B-celler, blastisk plasmacytoid dendrittcelleneoplasme, Burkitts lymfom, diffust lymfom fra store B-celler (DLBCL), DLBCL forbundet med kronisk betennelse, follikulært lymfom, pediatrik follikulært

lymfom, hårcelleleukemi, follikulært lymfom av små eller store celler, ondartede lymfoproliferative tilstander, MALT-lymfom (ekstranodalt marginalsonelymfom av slimhinneassosiert lymfatisk vev), marginalsonelymfom, myelodysplasi og myelodysplastisk syndrom, non-Hodgkins lymfom, plasmablastisk lymfom, plasmacytoid
 5 dendrittcelleneoplasme, Waldenströms makroglobulinemi, marginalsonelymfom i milten, lymfom/leukemi i milten, lymfom av små B-celler av diffus rød masse i milten, variant av hårcelleleukemi, lymfoplasmacytisk lymfom, en tungkjedesykdom, plasmacellemyelom, enkeltstående plasmocytom av bein, ekstraossøst plasmocytom, nodalt marginalsonelymfom, pediatrik nodalt marginalsonelymfom, primært kutant
 10 follikelsenterlymfom, lymfomatoid granulomatose, primært mediastinalt (tymisk) storcellet B-cellelymfom, intravaskulært storcellet B-cellelymfom, ALK+ storcellet B-cellelymfom, storcellet B-cellelymfom som oppstår i HHV8-forbundet multisentrisk Castlemans sykdom, primært effusjonslymfom, B-cellelymfom eller uklassifiserbart lymfom.

15 11. Cellen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 3–10, eller sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2–10, hvori
 (i) cellen eller sammensetningen er for anvendelse i kombinasjon med et cytokin, eventuelt, hvori cytokinet er IL-7, IL-15 eller IL-21;
 (ii) cellen eller sammensetningen er for anvendelse i kombinasjon med et middel som
 20 inhiberer et immuninhiberende molekyl valgt fra : PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM, eventuelt CEACAM-1, CEACAM-3 og/eller CEACAM-5, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 eller TGFR-beta; og/eller
 (iii) anvendelsen videre omfatter administrering av en lav, immunforbedrende dose av en mTOR-inhibitor til individet eller pattedyret, eventuelt hvori mTOR-inhibitoren er
 25 everolimus eller rapamycin.

12. Cellen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 3–11 eller sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2–11, hvori
 (i) individet eller pattedyret har, eller er identifisert som å ha, en BTK-mutasjon;
 30 (ii) sykdommen assosiert med uttrykking av CD19 er en hematologisk kreft, og hvori motstand mot BTK-inhibitoren, cellen som uttrykker et CAR-molekyl overfor individet eller pattedyret, eller begge deler, forsinkes eller reduseres;

- (iii) sykdommen assosiert med uttrykking av CD19 er en hematologisk kreft, og hvori remisjon av den hematologiske kreften forlenges eller tilbakefall av den hematologiske kreften forsinkes;
- (iv) sykdommen er en hematologisk kreft og individet eller pattedyret er, eller
5 identifiseres som, en delvis responder, ikke-responder, eller relapser til én eller flere terapier for den hematologiske kreften;
- (v) individet eller pattedyret har gjennomgått lymfodeplesjon, eventuelt hvori lymfodeplesjonen omfatter administrering av én eller flere av melfalan, cytoksan, syklofosfamid og fludarabin; og/eller
- 10 (vi) individet eller pattedyret opplever en reduksjon i PD1-uttrykkende T-celler etter administrering av BTK-inhibitoren.

13. Cellen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 3–12, eller sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2–12, hvori
- 15 (i) BTK-inhibitoren er ibrutinib og ibrutinib formuleres for administrering for 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 eller flere sykluser, f.eks. hvori sykluslengden er 21 eller 28 dager;
 - (ii) BTK-inhibitoren er ibrutinib og ibrutinib har en dose på ca. 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 560 mg, 580 mg eller 600 mg daglig;
 - 20 (iii) anvendelsen omfatter å utføre en lymfocytinfusjon med minst én CD19 CAR-uttrykkende celle; og/eller
 - (iv) en dose av CAR19-uttrykkende celler omfatter 5×10^6 , 1×10^7 , 2×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 2×10^8 , 5×10^8 , 1×10^9 , 2×10^9 eller 5×10^9 CAR19-uttrykkende celler.
- 25 14. Sammensetningen, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2–13, hvori sammensetningen omfatter $1-5 \times 10^8$ CAR-uttrykkende celler.

15. Cellen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 3–13, eller sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2–14, hvori den
- 30 CAR19-uttrykkende cellen er en human immun effektorcelle eller populasjon av celler, eventuelt hvori den humane immuneffektorcellen er en human T-celle eller en human NK-celle.