



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 4019041 B1

NORWAY

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

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2023.05.08                                                                                                                                                                                                                         |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2022.12.28                                                                                                                                                                                                                         |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 21215762.2                                                                                                                                                                                                                         |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2013.07.12                                                                                                                                                                                                                         |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2022.06.29                                                                                                                                                                                                                         |
| (30) | Priority                                                                   | 2012.07.13, US, 201261671482 P<br>2013.03.14, US, 201361782982 P                                                                                                                                                                   |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                  |
|      | Designated Extension<br>States:                                            | BA ; ME                                                                                                                                                                                                                            |
| (73) | Proprietor                                                                 | The Trustees of the University of Pennsylvania, 3600 Civic Center Boulevard, 9th<br>Floor, Philadelphia, PA 19104, USA<br>The Children's Hospital of Philadelphia, 34th and Civic Center Boulevard,<br>Philadelphia, PA 19104, USA |
| (72) | Inventor                                                                   | JUNE, Carl H., Merion Station, 19066, USA<br>LEVINE, Bruce L., Cherry Hill, 08003, USA<br>KALOS, Michael D., Philadelphia, 19119, USA<br>GRUPP, Stephan, Havertown, 19083, USA                                                     |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge                                                                                                                                                                        |

---

|      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>TOXICITY MANAGEMENT FOR ANTI-TUMOR ACTIVITY OF CARS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (56) | References<br>Cited: | WO-A2-2005/023761<br>J. N. KOCHENDERFER ET AL: "B-cell depletion and remissions of malignancy along with<br>cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T<br>cells", BLOOD, vol. 119, no. 12, 8 December 2011 (2011-12-08), pages 2709-2720,<br>XP055145503, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2011-10-384388<br>RENIER BRENTJENS ET AL: "Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia With Genetically<br>Targeted Autologous T Cells: Case Report of an Unforeseen Adverse Event in a Phase I Clinical<br>Trial", MOLECULAR THERAPY, vol. 18, no. 4, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 666-668,<br>XP055143817, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2010.31 |

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

Malemud Charles J: "Open Access Rheumatology: Research and Reviews Recent advances in neutralizing the iL-6 pathway in arthritis", Open Access Rheumatology: Research and Reviews, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 133-150, XP055919003, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5074717/pdf/oarr-1-133.pdf> [retrieved on 2022-05-09]

TOSHIO TANAKA ET AL: "Therapeutic Targeting of the Interleukin-6 Receptor", ANNUAL REVIEW OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY., vol. 52, no. 1, 10 February 2012 (2012-02-10), pages 199-219, XP055250351, US ISSN: 0362-1642, DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134715

GRUPP STEPHAN A ET AL: "CD19-Redirected Chimeric Antigen Receptor T (CART19) Cells Induce a Cytokine Release Syndrome (CRS) and Induction of Treatable Macrophage Activation Syndrome (MAS) That Can Be Managed by the IL-6 Antagonist Tocilizumab (toc)", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 120, no. 21, 16 November 2012 (2012-11-16), page 2604, XP086659979, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD.V120.21.2604.2604

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

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

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

PORTER DAVID L ET AL: "Chimeric Antigen Receptor T Cells Directed Against CD19 Induce Durable Responses and Transient Cytokine Release Syndrome in Relapsed, Refractory CLL and ALL", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 120, no. 21, 16 November 2012 (2012-11-16), page 717, XP086659443, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD.V120.21.717.717

TRIKHA MOHIT ET AL: "Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence", CLINICAL CANCER RESEARCH, ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 9, no. 13, 15 October 2003 (2003-10-15), pages 4653-4665, XP002390745, ISSN: 1078-0432

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 slik at de uttrykker en kimær antigenreseptor (CAR-T-celler) til bruk for å behandle en hematologisk malignitet hos en menneskelig pasient, der en IL-6-hemmer også blir administrert til pasienten for å håndtere toksisiteten som følger av administrasjon av CAR-T-cellene, der ytterligere:

- (i) CAR-en omfatter et ekstracellulært domene som har et antigengjenkjennelsesdomene som retter seg mot et tumorantigen, et transmembrandomene og et cytoplasmadomene;
- (ii) CAR-T-cellene blir administrert som en førstelinjeterapi ved infusjon, og IL-6-hemmeren blir administrert som en andrelinjeterapi; og
- (iii) IL-6-hemmeren blir valgt etter at et økt IL-6-nivå er detektert hos pasienten etter at CAR-T-cellene ble administrert.

2. IL-6-hemmer til bruk for å håndtere toksisiteten som følger av infusjon av CAR-T-celler til en menneskelig pasient, der:

- (i) CAR-en omfatter et ekstracellulært domene som har et antigengjenkjennelsesdomene som retter seg mot et tumorantigen, et transmembrandomene og et cytoplasmadomene;
- (ii) CAR-T-cellene ble infundert som en førstelinjeterapi, og IL-6-hemmeren blir administrert som en andrelinjeterapi; og
- (iii) IL-6-hemmeren blir valgt etter at et økt IL-6-nivå er detektert hos pasienten etter at CAR-T-cellene ble infundert.

3. CAR-T-celler til bruk ifølge krav 1, eller IL-6-hemmer til bruk ifølge krav 2, der CAR-en retter seg mot CD19.

4. CAR-T-celler til bruk ifølge krav 1 eller 3, eller IL-6-hemmer til bruk ifølge krav 2 eller 3, der CAR-en omfatter ett eller flere intracellulære domener valgt blant et CD137 (4-1BB)-signaliseringsdomene, et CD28-signaliseringsdomene, et CD3 zeta-signaliseringsdomene, eller en hvilken som helst kombinasjon av dette, eventuelt der CAR-en er kodet av en lentivirusvektor og omfatter et antigengjenkjennelsesdomene av et antistoff.

5. CAR-T-celler til bruk ifølge et av kravene 1, 3 eller 4, eller IL-6-hemmer til bruk ifølge et av kravene 2–4, der IL-6-hemmeren er et antistoff.

6. CAR-T-celler til bruk ifølge krav 5, eller IL-6-hemmer til bruk ifølge krav 5, der IL-6-hemmeren er et antistoff som:

- (i) spesifikt binder IL-6; eller
- (ii) er et humanisert anti-IL-6-reseptorantistoff, f.eks. tocilizumab.

7. CAR-T-celler til bruk ifølge et av kravene 1 eller 3–6, eller IL-6-hemmer til bruk ifølge et av kravene 2–6, der et steroid også blir administrert til pasienten.

8. CAR-T-celler til bruk ifølge et av kravene 1 eller 3–7, eller IL-6-hemmer til bruk ifølge et av kravene 2–7, der CAR-T-cellene er autologe for pasienten.

9. IL-6-hemmer til bruk ifølge et av kravene 2–8, der CAR-T-cellene ble administrert for å behandle en hematologisk malignitet hos pasienten.

10. CAR-T-celler til bruk ifølge et av kravene 1 eller 3–8, eller IL-6-hemmer til bruk ifølge krav 9, der den hematologiske maligniteten er valgt fra gruppen som består av leukemi, inkludert akutt leukemi (så som akutt lymfocytteleukemi, akutt myelocytteleukemi, akutt myelogen leukemi og myeloblast-, promyelocyt-, myelomonocyt-, monocyt- og erytroleukemi), kronisk leukemi (så som kronisk myelocyt- (granulocyt-) leukemi, kronisk myelogen leukemi, og kronisk lymfocytteleukemi), polycytæmia vera, lymfom, Hodgkins sykdom, ikke-Hodgkins lymfom (indolente og høygradige former), multippelt myelom, Waldenströms makroglobulinemi, tungkjedesykdom, myelodysplastisk syndrom, hårcelleleukemi og myelodysplasi.

11. CAR-T-celler til bruk ifølge et av kravene 1 eller 3–8, eller IL-6-hemmer til bruk ifølge krav 9, der CAR-en retter seg mot CD19, og den hematologiske maligniteten er pre-B-ALL (pediatrisk indikasjon), ALL hos voksne, mantelcellelymfom, eller diffust storcellet B-cellelymfom.