



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4219542 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 14/725 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.07.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.05.01
(86)	European Application Nr.	22216199.4
(86)	European Filing Date	2018.06.19
(87)	The European Application's Publication Date	2023.08.02
(30)	Priority	2017.06.20, GB, 201709866
(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	EP3642224, 2018.06.19
(73)	Proprietor	Immunocore Limited, 92 Park Drive Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY, Storbritannia
(72)	Inventor	ADDIS, Philip, William, Abingdon, OX14 4RY, Storbritannia BEDKE, Nicole, Joy, Abingdon, OX14 4RY, Storbritannia BOUARD, Lucie, Abingdon, OX14 4RY, Storbritannia HARPER, Stephen, Abingdon, OX14 4RY, Storbritannia LIDDY, Nathaniel, Abingdon, OX14 4RY, Storbritannia MAHON, Tara, Abingdon, OX14 4RY, Storbritannia O'DWYER, Ronan, Pádraic, Abingdon, OX14 4RY, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, C. J. Hambros plass 2, 0164 OSLO, Norge

(54) Title **T CELL RECEPTORS**

(56) References

Cited:

WO-A1-2011/001152

WO-A2-2016/142783

NATHANIEL LIDDY ET AL: "Monoclonal TCR-redirected tumor cell killing", NATURE MEDICINE, vol. 18, no. 6, 6 May 2012 (2012-05-06), pages 980-987, XP055241791, New York ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/nm.2764

AARON Y. CHANG ET AL: "A therapeutic T cell receptor mimic antibody targets tumor-associated PRAME peptide/HLA-I antigens", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 127, no. 7, 19 June 2017 (2017-06-19), pages 2705-2718, XP055498923, ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI92335

BO LI ET AL: "Landscape of tumor-infiltrating T cell repertoire of human cancers", NATURE GENETICS., vol. 48, no. 7, 1 July 2016 (2016-07-01), pages 725-732, XP055453756, NEW YORK, US ISSN: 1061-4036, DOI: 10.1038/ng.3581

EMMET MCCORMACK ET AL: "Bi-specific TCR-anti CD3 redirected T-cell targeting of NY-ESO-1- and LAGE-1-positive tumors", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY, vol. 62, no. 4, 22 December 2012 (2012-12-22), pages 773-785, XP055187200, ISSN: 0340-7004, DOI: 10.1007/s00262-012-1384-4

AMIR A L ET AL: "PRAME-specific Allo-HLA-restricted T cells with potent antitumor reactivity useful for therapeutic T-cell receptor gene transfer", CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 17, no. 17, 1 September 2011 (2011-09-01), pages 5615-5625, XP002760143, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1066 [retrieved on 2011-07-19]

C. QUINTARELLI ET AL: "High-avidity cytotoxic T lymphocytes specific for a new PRAME-derived peptide can target leukemic and leukemic-precursor cells", BLOOD, vol. 117, no. 12, 28 January 2011 (2011-01-28), pages 3353-3362, XP055498929, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2010-08-300376

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. TCR-anti-CD3-fusjonsmolekyl omfattende en løselig TCR og et anti-CD3-antistoff, eller funksjonelt fragment derav, som er kovalent koblet til C- eller N-enden av alfa- eller betakjeden til TCR-en, hvori TCR-en har egenskapen til å binde til et SLLQHLIGL (SEQ ID NO: 1) HLA-A*02-kompleks og omfatter et TCR-alfakjedevariabelt domene og et TCR-betakjedevariabelt domene, som hver omfatter FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 hvor FR er en rammeverkregion og CDR er en komplementaritetsbestemmende region, hvori

(a) alfakjede-CDR-ene har de følgende sekvensene:

CDR1 - TISGTDY (SEQ ID NO: 39)

CDR2 - GLTSN (SEQ ID NO: 40)

CDR3 - CILILGHSRLGNYIATF (SEQ ID NO: 46)

og

(b) betakjede-CDR-ene har de følgende sekvensene:

CDR1 - LNHDA (SEQ ID NO: 42)

CDR2 - SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)

CDR3 - CASSWWTGGASPIRF (SEQ ID NO: 58).

2. TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet ifølge krav 1, hvori de TCR-alfakjedevariable domenerammeverkregionene omfatter de følgende sekvensene:

FR1 - aminosyrene 1–25 ifølge SEQ ID NO: 2

FR2 - aminosyrene 33–49 ifølge SEQ ID NO: 2

FR3 - aminosyrene 55–87 ifølge SEQ ID NO: 2

FR4 - aminosyrene 105–114 ifølge SEQ ID NO: 2

eller respektive sekvenser som har minst 90 % identitet med sekvensene, og de TCR-betakjedevariable domenerammeverkregionene omfatter de følgende sekvensene:

FR1 - aminosyrene 1–26 ifølge SEQ ID NO: 3

FR2 - aminosyrene 32–48 ifølge SEQ ID NO: 3

FR3 - aminosyrene 56–90 ifølge SEQ ID NO: 3

FR4 - aminosyrene 106–114 ifølge SEQ ID NO: 3

eller respektive sekvenser som har minst 90 % identitet med sekvensene.

3. TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet ifølge krav 1 eller krav 2, hvori den TCR-alfakjedevariable regionen FR1 har en G-rest i posisjon -1 ved anvendelse av nummereringen ifølge SEQ ID NO: 2.

4. TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det TCR-alfakjedevariable domenet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 7 og det TCR-betakjedevariable domenet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 17.

5. TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori TCR-en er en alfa-beta-heterodimer, som har en alfa-kjede-TRAC-konstant domenesekvens og en betakjede-TRBC1- eller TRBC2-konstant domenesekvens, eventuelt hvori de alfa- og betakjedekonstante domenesekvensene modifiseres ved trunkering eller substitusjon for å slette en naturlig disulfidbinding mellom Cys4 til ekson 2 av TRAC og Cys2 til ekson 2 av TRBC1 eller TRBC2, videre eventuelt hvori de(n) alfa- og/eller betakjedekonstante domenesekvensen(e) modifiseres ved substitusjon av cysteinrester for Thr 48 av TRAC og Ser 57 av TRBC1 eller TRBC2, cysteinene danner en ikke-naturlig disulfidbinding mellom de alfa- og betakonstante domenene til TCR-en.

6. TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori TCR-en er i enkeltkjedeformat av typen Va-L-V β , V β -L-Va, Va-Ca-L-V β eller Va-L-V β -C β , hvori Va og V β er henholdsvis TCR α - og β -variable regioner, Ca og C β er henholdsvis TCR α - og β -konstante regioner og L er en bindeleddsekvens.

7. TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori anti-CD3-antistoffet, eller funksjonelt fragment derav, er kovalent koblet til N-enden eller C-enden av TCR-betakjeden via en bindeleddsekvens valgt fra gruppen som består av GGGGS (SEQ ID NO: 31), GGGSG (SEQ ID NO: 32), GSGGG (SEQ ID NO: 33), GSGGG (SEQ ID NO: 34), GSGGGP (SEQ ID NO: 35), GGEPS (SEQ ID NO: 36), GGEGGGP (SEQ ID NO: 37) og GGEGGGSEGGGS (SEQ ID NO: 38).

8. TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori anti-CD3-antistoffet, eller funksjonelt fragment derav, er kovalent koblet til N-enden av TCR-betakjeden og/eller hvori anti-CD3-antistoffet er et scFv.

9. Nukleinsyre som koder for TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene.

10. Ekspresjonsvektor omfattende nukleinsyren ifølge krav 9.

11. Celle som huser

- (a) en ekspresjonsvektor ifølge krav 10 som koder for alfa- og betakjedene til TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, i en enkelt åpen leseramme, eller to distinkte åpne leserammer; eller
- (b) en første ekspresjonsvektor som omfatter en nukleinsyre som koder for alfakjeden til TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, og en andre ekspresjonsvektor som omfatter en nukleinsyre som koder for betakjeden til TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8.

12. Farmasøytisk sammensetning omfattende et TCR-anti-CD3-fusjonsmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, eller en celle ifølge krav 11, sammen med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienser.

13. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 12, hvori den farmasøytiske sammensetningen tilpasses for parenteral administrering, eventuelt for subkutan eller intravenøs administrering.

14. TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, eller nukleinsyre ifølge krav 9, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12 eller krav 13, eller celle ifølge krav 11, for anvendelse i medisin, fortrinnsvis i et menneske.

15. TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, eller nukleinsyre ifølge krav 9, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12 eller krav 13, eller celle ifølge krav 11, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft eller en svulst, i et menneske.

16. TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet, nukleinsyren, den farmasøytiske sammensetningen eller cellen for anvendelse ifølge krav 15, hvori

mennesket har en svulst som uttrykker PRAME, og/eller
svulsten er en solid svulst, og/eller
mennesket er av HLA-A*02-deltype, og/eller
TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet, nukleinsyren, den farmasøytiske
sammensetningen eller cellen administreres ved injeksjon, slik som
intravenøs eller direkte intratumoral injeksjon.

17. Injiserbar formulering for administrering til et menneske omfattende et TCR-anti-CD3-fusjonsmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8.

18. Fremgangsmåte for å fremstille et TCR-anti-CD3-fusjonsmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, omfattende a) å opprettholde en celle ifølge krav 11 under optimale betingelser for ekspresjon av TCR-kjedene og b) å isolere TCR-kjedene.