



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4461308 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.06.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2025.04.16
(86)	European Application Nr.	24202493.3
(86)	European Filing Date	2013.07.12
(87)	The European Application's Publication Date	2024.11.13
(30)	Priority	2012.07.13, US, 201261671482 P 2013.03.14, US, 201361782982 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
(73)	Proprietor	The Trustees of The University of Pennsylvania, 3600 Civic Center Boulevard, 9th Floor, Philadelphia, PA 19104, USA The Children's Hospital of Philadelphia, 3401 Civic Center Boulevard, Philadelphia, PA 19104, USA
(72)	Inventor	JUNE, Carl H., Merion Station, USA LEVINE, Bruce L., Cherry Hill, USA KALOS, Michael D., Philadelphia, USA GRUPP, Stephan, Havertown, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT NUF, C. J. Hambros plass 2, 0164 OSLO, Norge

(54) Title **TOXICITY MANAGEMENT FOR ANTI-TUMOR ACTIVITY OF CARs**

(56) References
Cited:

WO-A2-2005/023761
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
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
G. A. YANIK ET AL: "The impact of soluble tumor necrosis factor receptor etanercept on the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell", BLOOD, 15 October 2008 (2008-10-15), pages 3073 - 3081, XP055236431, Retrieved from the Internet <URL: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/112/8/3073.full.pdf>> [retrieved on 20151215]
J. N. KOCHENDERFER ET AL: "B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells", BLOOD, vol. 119, no. 12, 8 December 2011 (2011-12-08), pages 2709 - 2720, XP055145503, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2011-10-384388

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

RENIER BRENTJENS ET AL: "Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia With Genetically Targeted Autologous T Cells: Case Report of an Unforeseen Adverse Event in a Phase I Clinical Trial", MOLECULAR THERAPY, vol. 18, no. 4, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 666 - 668, XP055143817, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2010.31

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

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-celle genetisk modifisert for å uttrykke en kimær antigenreseptor (CAR) som omfatter et antigenbindende domene, et transmembrandomene og et intracellulært signaldomene (CAR T-celle) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom, lidelse eller tilstand forbundet med et forhøyet uttrykk av et tumorantigen, fremgangsmåten omfattende administrering av en førstelinjebehandling og en andrelinjebehandling til en pasient med behov derav, hvori:

førstelinjebehandlingen omfatter administrering til pasienten av en effektiv mengde av CAR T-cellen med infusjon;

etter administreringen av førstelinjebehandlingen overvåkes cytokinnivåene hos pasienten for å bestemme den passende typen av andrelinjebehandlingen som skal administreres, hvori en økning i nivået av IL-6 detekteres, og dermed identifiseres en IL-6-inhibitor som den passende typen av andrelinjebehandlingen, og IL-6-inhibitoren administreres til pasienten; og sykdommen, lidelsen eller tilstanden er kreft.

2. CAR T-cellen for anvendelse ifølge krav 1, hvori IL-6-inhibitoren administreres for å håndtere toksisiteten som følge av infusjon av CAR T-cellen.

3. IL-6-inhibitor for anvendelse i en fremgangsmåte for å redusere eller unngå en negativ effekt forbundet med infusjon av en T-celle genetisk modifisert for å uttrykke en kimær antigenreseptor (CAR) som omfatter et antigenbindende domene, et transmembrandomene og et intracellulært signaldomene (CAR T-celle), fremgangsmåten omfattende å overvåke nivåene av et cytokin hos en pasient for å bestemme den passende typen av cytokinbehandling som skal administreres, hvori en økning i nivået av IL-6 etter CAR T-celleinfusjon detekteres og derved identifiseres en IL-6-inhibitor som den passende typen av cytokinbehandling, og IL-6-inhibitoren administreres til pasienten.

4. IL-6-inhibitoren for anvendelse ifølge krav 3, hvori CAR T-celleinfusjonen er for behandling av kreft hos pasienten.

5. CAR T-cellen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, eller IL-6-inhibitoren for anvendelse ifølge krav 3 eller 4, hvori kreften er en hematologisk malignitet.

6. CAR T-cellen for anvendelse ifølge krav 5, eller IL-6-inhibitoren for anvendelse ifølge krav 5, hvori den hematologiske maligniteten velges fra gruppen som består av akutt leukemi (slik som akutt lymfocytisk leukemi, akutt myelocytisk leukemi, akutt myelogen leukemi og myeloblastisk, promyelocytisk, myelomonocytisk, monocytisk og erytroleukemi), kronisk leukemi (slik som kronisk myelocytisk (granulocytisk) leukemi, kronisk myelogen leukemi og kronisk lymfocytisk leukemi), polycytemia vera, lymfom, Hodgkins sykdom, non-Hodgkins lymfom (indolente og høygradige former), multippelt myelom, Waldenströms makroglobulinemi, tungkjedesykdom, myelodysplastisk syndrom, hårcelleleukemi og myelodysplasi.

7. CAR T-cellen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 5 eller 6, eller IL-6-inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3–6, hvori antigenbindingsdomenet målrettes mot CD19, eventuelt hvori kreften er pre-B-ALL (pediatrisk indikasjon), voksen ALL, mantelcellelymfom eller diffust storcellet B-cellelymfom.

8. CAR T-cellen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 eller 5–7, eller IL-6-inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3–7, hvori antigenbindingsdomenet er fusjonert med ett eller flere intracellulære domener valgt fra gruppen som består av et CD137 (4-1BB)-signaldomene, et CD28-signaldomene, et CD3zeta-signaldomene, og en hvilken som helst kombinasjon derav, eventuelt hvori antigenbindingsdomenet er av et spesifikt antistoff og T-cellen transduseres med en lentiviral vektor som koder for CAR.

9. CAR T-cellen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 eller 5–8, eller IL-6-inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3–8, hvori cytokinnivåene overvåkes ved å detektere proteinnivået eller nukleinsyrenivået til cytokinet i en biologisk prøve fra pasienten.

10. CAR T-cellen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 eller 5–9, eller IL-6-inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3–9, hvori IL-6-inhibitoren er et antistoff.

11. CAR T-cellen for anvendelse ifølge krav 10, eller IL-6-inhibitoren for anvendelse ifølge krav 10, hvori IL-6-inhibitoren er:

- (i) et anti-IL-6-antistoff som spesifikt binder seg til IL-6, eller
- (ii) et humanisert eller kimærisk anti-IL-6-reseptorantistoff.

12. CAR T-cellen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 eller 5–9, eller IL-6-inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3–9, hvori IL-6-inhibitoren er tocilizumab.