



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3119807 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.04.24
(86)	European Application Nr.	15712105.4
(86)	European Filing Date	2015.03.19
(87)	The European Application's Publication Date	2017.01.25
(30)	Priority	2014.03.19, DK, 201470137
(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
(73)	Proprietor	Cellectis, 8, rue de la Croix Jarry, 75013 Paris, Frankrike
(72)	Inventor	GALETTO, Roman, 12 Rue Ernest Cresson, F-75014 Paris, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	Zacco Denmark A/S, Arne Jacobsens Allé 15, 2300 KØBENHAVN S, Danmark

(54)	Title	CD123 SPECIFIC CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS FOR CANCER IMMUNOTHERAPY
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/079000, EP-A1- 2 332 994 MICHAEL C. MILONE ET AL: "Chimeric Receptors Containing CD137 Signal Transduction Domains Mediate Enhanced Survival of T Cells and Increased Antileukemic Efficacy In Vivo", MOLECULAR THERAPY, vol. 17, no. 8, 1 August 2009 (2009-08-01) , pages 1453-1464, XP055052474, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2009.83 PIZZITOLA I ET AL: "Chimeric antigen receptors against CD33/CD123 antigens efficiently target primary acute myeloid leukemia cells in vivo", LEUKEMIA, MACMILLAN PRESS LTD, US, vol. 28, no. 8, 21 February 2014 (2014-02-21), pages 1596-1605, XP002727950, ISSN: 0887-6924 [retrieved on 2014-02-07] S. GILL ET AL: "Preclinical targeting of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor-modified T cells", BLOOD, vol. 123, no. 15, 4 March 2014 (2014-03- 04), pages 2343-2354, XP055196068, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2013-09-529537 - & RICHARD A MORGAN ET AL: "Case Report of a Serious Adverse Event Following the Administration of T Cells Transduced With a Chimeric Antigen Receptor Recognizing ERBB2", MOLECULAR THERAPY, vol. 18, no. 4, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 843-851, XP055023624, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2010.24 MARDIROS A ET AL: "T cells expressing CD123-specific chimeric antigen receptors exhibit

specific cytolytic effector functions and antitumor effects against human acute myeloid leukemia", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 122, no. 18, 31 October 2013 (2013-10-31), pages 3138-3148, XP002727946, ISSN: 0006-4971

CAMPANA DARIO ET AL: "4-1BB chimeric antigen receptors", CANCER JOURNAL, USA, vol. 20, no. 2, 1 March 2014 (2014-03-01), pages 134-140, XP009181091, ISSN: 1540-336X, DOI: 10.1097/PPO.0000000000000028

SARAH TETTAMANTI ET AL: "Targeting of acute myeloid leukaemia by cytokine-induced killer cells redirected with a novel CD123-specific chimeric antigen receptor", BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, vol. 161, no. 3, 25 May 2013 (2013-05-25), pages 389-401, XP055150825, ISSN: 0007-1048, DOI: 10.1111/bjh.12282

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. CD123-spesifikk kimær antigenreseptor (CAR) med en polypeptidstruktur omfattende et ekstracellulært ligandbindingsdomene omfattende en variabel region i tungkjeden (V_H) og en variabel region i lettkjeden (V_L) fra et monoklonalt anti-CD123 antistoff, en $Fc\gamma RIIIa$ -, $CD8\alpha$ - eller $IgG1$ -hengsel, et $CD8\alpha$ -transmembrandomene og et cytoplasmisk domene som inkluderer et $CD3\zeta$ -signaldomene og et kostimulerende domene fra 4-1BB, hvori V_H -en omfatter CDR-sekvensene med SEQ ID NO. 67, 68 og 69, og V_L -et omfatter CDR-sekvensene med SEQ ID NO. 70, 71 og 72.

2. Den CD123-spesifikke CAR-en ifølge krav 1, hvori CAR-en har minst 80 % sekvensidentitet med henholdsvis SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 44 eller SEQ ID NO. 46.

3. Den CD123-spesifikke CAR-en ifølge krav 1, hvori CAR-en omfatter en $CD8\alpha$ -hengsel og har minst 80 % sekvensidentitet med SEQ ID NO. 44.

4. Den CD123-spesifikke kimære antigenreseptoren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori V_H -en og V_L -en omfatter sekvensene
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXGFTFTDYXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXIRSKAD
GYTTXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXARDAAYSYYSPEGAMDYXXXXXXXXXXXX
X (SEQ ID N° 73)

og
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXQNVDSAXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXSASXXX
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXQYYSTPWTXXXXXXXXXXXX (SEQ ID N°
74),

hvori X er en aminosyre.

5. Den CD123-spesifikke CAR-en ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori V_H -en og V_L -en har minst 80 % identitet med SEQ ID NO. henholdsvis 19 og 20.

6. Den CD123-spesifikke kimære antigenreseptoren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori V_H -en har en polypeptidsekvens valgt fra SEQ ID NO. 60, 61, 62, 63, 64, 65 og 66, og V_L -en har en polypeptidsekvens valgt fra SEQ ID NO. 54, 55, 56, 57, 58 og 59.

7. Den CD123-spesifikke CAR-en ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, ytterligere omfattende et signalpeptid, foretrukket ifølge SEQ ID NO 1 eller SEQ ID NO 2.

5 **8.** Polynukleotid som koder for en CD123-spesifikk kimær antigenreseptor ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7.

9. Konstruert immuncelle som på celleoverflatemembranen uttrykker en CD123-spesifikk kimær antigenreseptor ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7.

10

10. Den konstruerte immuncellen ifølge krav 9, avledet fra T-lymfocytter, eventuelt resistent mot et antikreftlegemiddel, og som bærer en delesjon i et gen som koder for en alfa-TCR eller en beta-TCR.

15

11. Den konstruerte immuncellen ifølge krav 9 eller 10, hvori ekspresjon av minst ett MHC-protein, foretrukket $\beta 2m$ eller HLA, undertrykkes i immuncellen.

12. Den konstruerte immuncellen ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 11, hvori cellen er mutert for å gi resistens mot minst ett immunsuppressivt legemiddel, kjemoterapilegemiddel eller antikreftlegemiddel.

20

13. Den konstruerte immuncellen ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 12 for anvendelse i terapi.

25

14. Den konstruerte immuncellen ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 12 for anvendelse i terapi mot leukemi, hvori leukemien er valgt fra gruppen bestående av akutt myelogen leukemi, kronisk myelogen leukemi, melodysplastisk syndrom, akutt lymfoid leukemi, kronisk lymfoid leukemi og myelodysplastisk syndrom.

30

15. Den konstruerte cellen for anvendelse i terapi ifølge krav 14, hvori leukemien er akutt myelogen leukemi (AML).

35

16. Den konstruerte cellen ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 12 for anvendelse i terapi mot lymfom, hvori lymfomet er valgt fra gruppen bestående av multippelt myelom, non-Hodgkins lymfom, Burkitts lymfom og follikulært lymfom (småcellet og storcellet).