



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3546572 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C12N 9/22 (2006.01)

A61K 35/17 (2015.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

C07K 14/705 (2006.01)

C07K 14/725 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 19/00 (2006.01)

C12N 5/0783 (2010.01)

C12N 15/63 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.06.10	
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.03.13	
(86)	European Application Nr.	19161861.0	
(86)	European Filing Date	2014.05.12	
(87)	The European Application's Publication Date	2019.10.02	
(30)	Priority	2013.05.13, US, 201313892805 2013.10.08, US, 201361888259 P	2013.05.13, WO, PCT/US13/040755 2013.05.13, WO, PCT/US13/040766
(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	EP2997141, 2014.05.12	
(73)	Proprietor	Cellestis, 8 rue de la Croix Jarry, 75013 Paris, Frankrike	
(72)	Inventor	SCHIFFER-MANNIOUI, Cécile, 2 bis, rue Georges Demesy, 94350 Villiers-sur-Marne, Frankrike GALETO, Roman, 12 Rue Ernest Cresson, 75014 Paris, Frankrike SMITH, Julianne, 1675 York Avenue Apt 9K, New York, NY 10128, USA SCHARENBERG, Andrew, 1222 NW Norcross Way, Seattle, WA 98177, USA	
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge	

(54) Title **CD19 SPECIFIC CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR AND USES THEREOF**

(56) References

Cited:

KEICHIRO MIHARA ET AL: "Synergistic and persistent effect of T-cell immunotherapy with anti-CD19 or anti-CD38 chimeric receptor in conjunction with rituximab on B-cell non-Hodgkin lymphoma", BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, vol. 151, no. 1, 1 October 2010 (2010-10-01), pages 37-46, XP055086001, ISSN: 0007-1048, DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08297.x
LESLIE E HUYE ET AL: "Combining mTor Inhibitors With Rapamycin-resistant T Cells: A Two-pronged Approach to Tumor Elimination", MOLECULAR THERAPY, vol. 19, no. 12, 30 December 2011 (2011-12-30), pages 2239-2248, XP055223219, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2011.179
L. J. N. Cooper ET AL: "Good T cells for bad B cells", Blood, vol. 119, no. 12, 22 March 2012 (2012-03-22), pages 2700-2702, XP055338012, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2011-12-398719
LAURENT POIROT ET AL: "Multiplex Genome-Edited T-cell Manufacturing Platform for "Off-the-Shelf" Adoptive T-cell Immunotherapies", CANCER RESEARCH, vol. 75, no. 18, 16 July 2015 (2015-07-16), pages 3853-3864, XP055568648, US ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3321
HELEN E HESLOP: "Safer CARs", MOLECULAR THERAPY, vol. 18, no. 4, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 661-662, XP55609534, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2010.42

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/>

5 Patentkrav

1. Sammensetning for bruk i kombinasjonsterapi, omfattende:

- (a) en manipulert T-celle som uttrykker en CD19-spesifikk kimær antigenreseptor (CAR), som omfatter minst ett ekstracellulært ligandbindende domene spesifikt for CD19, et transmembrandomene og minst ett intracellulært signaleringsdomene; hvor det ekstracellulære domenet omfatter et enkeltkjedet FV-fragment avledet fra det monoklonale antistoffet 4G7, som er spesifikt for CD19, hvor det enkeltkjedede FV-fragmentet omfatter det variable fragmentet av tungkjeden til immunglobulin gamma 1 til det monoklonale CD19-antistoffet 4G7 med SEQ ID NO: 3 og det variable fragmentet av lettkjeden til immunglobulin kappa til det monoklonale CD19-antistoffet 4G7 med SEQ ID NO: 4 eller SEQ ID NO: 5; og
- (b) antistoffet alemtuzumab.

2. Sammensetning for bruk ifølge krav 1, hvor det enkeltkjedede FV-fragmentet omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 7 eller 8.

3. Sammensetning for bruk ifølge krav 1 eller 2, hvor det minst ene intracellulære signaleringsdomenet til den CD19-spesifikke CAR-reseptoren er et CD3 zeta-signaleringsdomene omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 10.

4. Sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor transmembrandomenet til den CD19-spesifikke CAR-reseptoren omfatter et humant CD8 alfa-kjede-transmembran- og -stilkdomene omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 13.

5. Sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor den CD19-spesifikke CAR-reseptoren omfatter et andre intracellulært signaleringsdomene.

6. Sammensetning for bruk ifølge krav 5, hvor det andre intracellulære signaleringsdomenet omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 11.

7. Sammensetning for bruk ifølge krav 1, hvor den CD19-spesifikke CAR-reseptoren omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 14 eller 15.

8. Sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor den manipulerede T-cellen har blitt genetisk modifisert ved å deaktivere et gen som koder for TCRalfa, TCRbeta, CD52, GR, PD1

5 eller CTLA-4.

9. Manipulert T-celle som uttrykker en CD19-spesifikk kimær antigenreseptor (CAR), som omfatter minst ett ekstracellulært ligandbindende domene spesifikt for CD19, et transmembrandomene og minst ett intracellulært signaleringsdomene; hvor det ekstracellulære domenet omfatter et enkeltkjedet FV-fragment avledet fra det monoklonale antistoffet 4G7, som er spesifikt for CD19, hvor det enkeltkjedede FV-fragmentet omfatter det variable fragmentet av tungkjeden til immunglobulin gamma 1 til det monoklonale CD19-antistoffet 4G7 med SEQ ID NO: 3 og det variable fragmentet av lettkjeden til immunglobulin kappa til det monoklonale CD19-antistoffet 4G7 med SEQ ID NO: 4 eller SEQ ID NO: 5, for bruk i kombinasjon med antistoffet alemtuzumab i en fremgangsmåte ved behandling av kreft hos et individ med behov for dette, hvor fremgangsmåten omfatter å:

administrere antistoffet alemtuzumab til individet; og
administrere den manipulerede T-cellen til individet.

10. Manipulert T-celle for bruk ifølge krav 9, hvor det enkeltkjedede FV-fragmentet omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 7 eller 8.

11. Manipulert T-celle for bruk ifølge krav 9 eller 10, hvor det minst ene intracellulære signaleringsdomenet til den CD19-spesifikke CAR-reseptoren er et CD3 zeta-sigaleringsdomene omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 10.

12. Manipulert T-celle for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 11, hvor transmembrandomenet til den CD19-spesifikke CAR-reseptoren omfatter et humant CD8 alfa-kjede-transmembran- og -stilkdomene omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 13.

13. Manipulert T-celle for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 12, hvor den CD19-spesifikke CAR-reseptoren omfatter et andre intracellulært signaleringsdomene.

14. Manipulert T-celle for bruk ifølge krav 13, hvor det andre intracellulære signaleringsdomenet omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 11.

15. Manipulert T-celle for bruk ifølge krav 9, hvor den CD19-spesifikke CAR-reseptoren omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 14 eller 15.

EP3546572

3

- 5 16. Manipulert T-celle for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 15, hvor den manipulerede T-cellen har blitt genetisk modifisert ved å deaktivere et gen som koder for TCRalfa, TCRbeta, CD52, GR, PD1 eller CTLA-4.