



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3592379 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 39/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 35/17 (2015.01)

C07K 19/00 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

C12N 5/0783 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.04.24
(86)	European Application Nr.	18715024.8
(86)	European Filing Date	2018.03.30
(87)	The European Application's Publication Date	2020.01.15
(30)	Priority	2017.03.31, DK, PA201770239 2017.03.31, DK, PA201770240 2017.06.30, DK, PA201770542 2017.10.19, WO, PCT/EP17/076800
(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 SA, 8 Rue de la Croix Jarry, 75013 Paris, Frankrike
(72)	Inventor	SMITH, Julianne, 1675 York Avenue Apt 9K, New York New York 10128, USA DUCHATEAU, Philippe, 10bis route de Quillan, 11500 Saint Louis et Parahou, Frankrike DERRIEN, Murielle, 15 Rue Saint Jacques, 75005 Paris, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **UNIVERSAL ANTI-CD22 CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR ENGINEERED IMMUNE CELLS**

(56) References

Cited:

WO-A2-2015/092024, WO-A1-2016/120216, CN-A- 105 968 210

LONG ADRIENNE H ET AL: "Lessons learned from a highly-active CD22-specific chimeric antigen receptor", ONCOIMMUNOLOGY, LANDES BIOSCIENCE, US, vol. 2, no. 4, 1 April 2013 (2013-04-01), pages e23621/1-3, XP009173972, ISSN: 2162-4011, DOI: 10.4161/ONCI.23621

JUSTIN EYQUEM ET AL: "Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection", NATURE, vol. 543, no. 7643, 22 February 2017 (2017-02-22), pages 113-117, XP55397283, GB ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature21405

W. HASO ET AL: "Anti-CD22-chimeric antigen receptors targeting B cell precursor acute lymphoblastic leukemia", BLOOD, 14 December 2012 (2012-12-14), XP055048750, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2012-06-438002

Brian Philip ET AL: "86. A Highly Compact Epitope-Based Marker Suicide Gene for Safer and Easier Adoptive T-Cell Gene Therapy", Gene & Cell Therapy, 1 May 2012 (2012-05-01), pages S35-s36, XP055476201, Retrieved from the Internet: URL:https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/pdf/S1525-0016(16)35890-7.pdf [retrieved on 2018-05-17]

JULIA WELLS ET AL: "Pre-Clinical Activity of Allogeneic Anti-CD22 CAR-T Cells for the Treatment of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US , vol. 130 suppl. 1 7 December 2017 (2017-12-07), page 808, XP009505340, ISSN: 0006-4971 Retrieved from the Internet:

URL:http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/808?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Blood_TrendMD_0 -& Wells J., Cai T., Schiffer-Manniu C., Filipe S. et al.: "Pre-Clinical Activity of Allogeneic Anti-CD22 CAR-T Cells for the Treatment of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia", ASH 2017 Atlanta , 7 December 2017 (2017-12-07), XP002781137, Retrieved from the Internet: URL:http://www.collectis.com/uploads/files/ASH2017_UCART22.pdf [retrieved on 2018-05-17]

GOUBLE A., SCHIFFER-MNNIOUI C., THOMAS S., GAUTRON A-S. ET AL.:

"UCART22:allogenic adoptive immunotherapy of leukemia by targeting CD22 with CAT T-cells", CANCER RES., vol. 77, no. 13, 3763, 1 July 2017 (2017-07-01), XP002781056, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2017-3763

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. Konstruert human T-cellereseptor-knock-out (TCR KO) utstyrt med en kimær antigenreseptor (CAR) spesifikk for CD22 (UCART 22), en sikkerhetsomkobler, fortrinnsvis uttrykt på celleoverflaten, nevnte anti-CD22 CAR (CD22 CAR) omfattende:

i) minst ett ekstracellulært domene som omfatter:

- et hengseldomene fra CD8alpha,
- et antigenbindende domene spesifikt for CD22, eventuelt en ledersekvens,

ii) et transmembrandomene fra CD8alpha, og

iii) et intracellulært signaldomene;

nevnte CD22 CAR har en polypeptidsekvens med minst 80 % identitet med SEKV ID NR 15,

nevnte sikkerhetsomkobler omfatter:

- en RQR8 midlertidig koblet til CD22 CAR av et peptid 2A, eller
- minst to rituximab mAb-spesifikke epitoper, fortrinnsvis lokalisert mellom VH og Hinge-domenet, eller 3 rituximab mAb-spesifikke epitoper eller 3 rituximab mAb-spesifikke epitoper og en QBEN-10 mAb-spesifikk epitoper knyttet til CD22 CAR.

2. UCART 22 ifølge krav 1, hvori en polynukleotidsekvens som har minst 80 % identitet med SEKV ID NR 11, er satt inn i genomet, og som videre omfatter et inaktivert TRAC-gen med en innsetting, en delesjon eller en mutasjon innenfor SEKV ID NR 18, med ikke-detekterbart nivå av T-celle-reseptor (TCR) ved celleoverflaten målt ved flow-cytometri, og udetekterbart nivå av off-site-hendelser målt ved guideseqvensteknikk.

3. UCART22 ifølge krav 2, hvori polynukleotidsekvensen er satt inn i TRAC-genet.

4. UCART22 ifølge hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvori den omfatter et annet inaktivert gen valgt fra dCK-genet, B2M-genet, CD52-genet, fortrinnsvis CD52-genet.

5. UCART22 ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori minst ett ytterligere gen er inaktivert, nevnte gen er valgt fra et gen som koder for arylhydrokarbonreseptor (AHR), transformerende vekstfaktor beta-reseptor (TGF beta-reseptor), Interleukin 10-reseptor (IL-10 R), Program celledødsprotein 1, en kombinasjon derav.

6. UCART22 ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, omfattende en ytterligere scfv spesifikk for et av de følgende tumorassosierte overflateantigener valgt fra CD19, CD20, CD30, et hoved-histokompatibilitetskompleks (MHC) molekyl, et immunoglobulin (Ig), CD3, CD5, CD34, CD79, fortrinnsvis CD79b, CD138, B7-1 (CD80), BCMA (CD269, TNFRSF 17), FLT-3 eller PAX5, fortrinnsvis CD19.

7. UCART22 ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori nevnte CD22CAR videre omfatter et antigenbindende domene spesifikt for CD19 eller hvori nevnte UCART 22 videre omfatter en CD19CAR, fortrinnsvis en CD19 CAR som har minst 80 % identitet med SEKV ID NR 25 eller en SEKV ID NR 26.

8. Populasjon av UCART-celler omfattende UCART 22 ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7.

9. Populasjon av UCART-celler ifølge krav 8, omfattende en UCART 19, fortrinnsvis en UCART19 som uttrykker en anti-CD19 CAR omfattende en sekvens av SEKV ID NR 25 eller SEKV ID NR 26 på celleoverflaten.

10. Sett som omfatter en UCART22 og en UCART19 for en suksessiv (minst én gang) eller en ledsagende eller en suksessiv (minst én gang) og deretter samtidig

administrering i en pasient med behov for det.

11. Sett ifølge krav 10, videre omfattende en lymfodepletteringsbehandling, administrert før UCART.

12. Farmasøytisk sammensetning omfattende UCART 22 ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller en populasjon av celler omfattende nevnte UCART 22 ifølge krav 8 eller 9 og en farmasøytisk akseptabel eksipient.

13. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, videre omfattende et Bryostatin, fortrinnsvis Bryostatin-1.

14. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12 eller 13 eller settet ifølge krav 10 eller 11 for dets bruk som et medikament for å forebygge eller behandle en pasient som lider av en CD22+-mediert kreft eller en CD22+-mediert inflammatorisk sykdom og/eller for å forebygge eller behandle en pasient som lider av en CD19+-mediert kreft eller en CD19+-mediert inflammatorisk sykdom.

15. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12 eller 13 eller settet ifølge krav 10 eller 11 for dens anvendelse ifølge krav 14, for behandling av en CD22-mediert hematologisk kreft og/eller en CD19-mediert hematologisk kreft, valgt fra lymfom, Hodgkin lymfom, non-Hodgkin lymfom, leukemi, multippelt myelom, B-kronisk lymfatisk leukemi, hårcelleleukemi, akutt lymfatisk leukemi (ALL) og Burkitts lymfom, akutt lymfatisk kreft, akutt myeloid leukemi, en tilbakefallsrefraktær CD22-uttrykkende hematologiske kreft, en aggressiv form av nevnte CD22-relaterte hematologiske kreft, en tilbakefallsrefraktær CD19-uttrykkende hematologisk kreft, og en aggressiv form av nevnte CD19-relaterte hematologiske kreft.

16. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12 eller 13 eller settet ifølge krav 10 eller 11 for dets anvendelse ifølge krav 14 for behandling av et tilbakefall eller refraktært uttrykkende B ALL, fortrinnsvis som en pediatrik indikasjon.

17. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12 eller 13 eller settet ifølge krav 10 eller 11 for dets anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 14 til 16, hvori behandling av en pasient omfatter administrering av minst ett monoklonalt antistoff (mAb), fortrinnsvis QBEN 10 og eller Rituximab, hos en pasient, i en dose som tillater kontakt med nevnte UCART22 med nevnte minst ene spesifikke mAb.