



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3612624 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C12N 5/0789 (2010.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61K 35/15 (2015.01)

A61K 38/21 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C12N 5/0786 (2010.01)

C12N 5/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.12.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.09.25
(86)	European Application Nr.	18724470.2
(86)	European Filing Date	2018.04.20
(87)	The European Application's Publication Date	2020.02.26
(30)	Priority	2017.04.21, GB, 201706410 2018.01.30, GB, 201801511
(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	Ospedale San Raffaele S.r.l., Via Olgettina 60, 20132 Milano, Italia Fondazione Telethon ETS, Via Varese 16B, 00185 Roma, Italia
(72)	Inventor	NALDINI, Luigi, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (TIGET) Via Olgettina 58, 20132 Milan, Italia ESCOBAR, Giulia, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (TIGET) Via Olgettina 58, 20132 Milan, Italia GENTNER, Bernhard Rudolf, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (TIGET) Via Olgettina 58, 20132 Milan, Italia MUCCI, Adele, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (TIGET) Via Olgettina 58, 20132 Milan, Italia
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54) Title **GENE THERAPY**

(56) References
Cited:

EP-A1- 2 856 876

ESCOBAR G ET AL: "Genetic Engineering of Hematopoiesis for Targeted IFN-alpha Delivery Inhibits Breast Cancer Progression", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 6, no. 217, 217RA3, 1 January 2014 (2014-01-01), XP055492866, ISSN: 1946-6234, DOI: 10.1126/scitranslmed.3006353

CATARINELLA M ET AL: "IFN.alpha gene/cell therapy curbs colorectal cancer colonization of the liver by acting on the hepatic microenvironment", EMBO MOLECULAR MEDICINE, vol. 8, no. 2, 1 February 2016 (2016-02-01), pages 155 - 170, XP055492868, ISSN: 1757-4676, DOI: 10.15252/emmm.201505395

CHIRIACO M ET AL: "Dual-regulated Lentiviral Vector for Gene Therapy of X-linked Chronic Granulomatosis", MOLECULAR THERAPY, vol. 22, no. 8, 24 June 2014 (2014-06-24), pages 1472 - 1483, XP055492876, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2014.87

CICERI F ET AL: "Autologous CD34+ enriched hematopoietic progenitor cells genetically modified for human interferon-alpha2, rapidly engraft and mature in patients with glioblastoma multiforme (tem-gbm-001 study)", HEMASPHERE, vol. 4, no. Suppl. 1, S283, June 2020 (2020-06-01), pages 103 - 103, XP055978830, ISSN: 2572-9241, DOI: 10.1097/HS9.0000000000000404

CHIRIACO M ET AL: "Dual-regulated Lentiviral Vector for Gene Therapy of X-linked Chronic Granulomatosis", MOLECULAR THERAPY, vol. 22, no. 8, 24 June 2014 (2014-06-24), US, pages 1472 - 1483, XP055492876, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2014.87

GENTNER B ET AL: "Autologous CD34+-Enriched Hematopoietic Progenitor Cells Genetically Modified for Human Interferon-Alpha2 (Temferon), Rapidly Engraft and Mature in Patients with Glioblastoma Multiforme (TEM-GBM_001 Study)", MOLECULAR THERAPY, vol. 28, no. 4 Suppl. 1, 1345, 28 April 2020 (2020-04-28), pages 576, XP055978815, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.04.019

SHARMA P & ALLISON J P: "Immune Checkpoint Targeting in Cancer Therapy: Toward Combination Strategies with Curative Potential", CELL, vol. 161, no. 2, 9 April 2015 (2015-04-09), pages 205 - 214, XP055427087, ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.030

TARHINI A A ET AL: "Safety and Efficacy of Combination Immunotherapy With Interferon Alfa-2b and Tremelimumab in Patients With Stage IV Melanoma", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 30, no. 3, 20 January 2012 (2012-01-20), pages 322 - 328, XP055492880, ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2011.37.5394

GENTNER B ET AL: "Identification of Hematopoietic Stem Cell-Specific miRNAs Enables Gene Therapy of Globoid Cell Leukodystrophy", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 2, no. 58, 58RA84, 17 November 2010 (2010-11-17), XP055492874, ISSN: 1946-6234, DOI: 10.1126/scitranslmed.3001522

CATARINELLA M ET AL: "IFNalpha gene/cell therapy curbs colorectal cancer colonization of the liver by acting on the hepatic microenvironment", EMBO MOLECULAR MEDICINE, vol. 8, no. 2, 14 January 2016 (2016-01-14), pages 155 - 170, XP055492868, ISSN: 1757-4676, DOI: 10.15252/emmm.201505395

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. Hematopoetisk stamcelle (HSC), en hematopoetisk progenitorcelle (HPC), en myeloid/monocytt-forpliktet progenitorcelle, en makrofag eller en monocytt omfattende
5 en vektor hvori vektoren omfatter minst én mir-130a- og/eller mir-126-målesekvens operativt koblet til en nukleotidsekvens som koder for et cytokin for anvendelse ved behandling eller forebygging av kreft hos en pasient, hvori HSC, HPC, den myeloide/monocytt-forpliktete progenitorcellen, makrofagen eller monocytten anvendes i kombinasjon med en tumorassosiert antigen (TAA)-spesifikk T-celle,
10 fortrinnsvis hvori cytokinet er et interferon (IFN), IL-12 eller granulocyt-makrofag kolonistimulerende faktor (GM-CSF),
fortrinnsvis hvori IFN er en type I IFN (fortrinnsvis IFN α eller IFN β), eller en type II IFN (fortrinnsvis IFN γ),
mer foretrukket hvori type I IFN er IFN α .
15
2. HSC, en HPC, en myeloid/monocytt-forpliktet progenitorcelle, en makrofag eller en monocytt for anvendelse ifølge krav 1, hvori HSC, HPC, den myeloide/monocytt-forpliktete progenitorcellen, makrofagen eller monocytten anvendes videre i kombinasjon med en immunsjekkpunktinhibitor.
20
3. HSC, en HPC, en myeloid/monocytt-forpliktet celle, en makrofag eller en monocytt for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori den TAA-spesifikke T-cellen uttrykker en kimær antigenreseptor (CAR) og/eller en transgen T-cellereseptor (TCR).
- 25 4. HSC, en HPC, en myeloid/monocytt-forpliktet progenitorcelle, en makrofag eller en monocytt for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori TAA velges fra gruppen som består av karsinoembryonalt antigen (CEA), østrogenreseptor, progesteronreseptor, efrinB2, ROR1, mesotelin, c-Met, GD-2 og MAGE A3 TCR, 4-1BB, adenokarsinomantigen, alfa-fetoprotein, BAFF, B-lymfomcelle, C242-antigen,
30 karbonsyreanhydrase 9 (CA-IX), CCR4, CD152, CD200, CD22, CD19, CD22, CD123, CD221, CD23 (IgE-reseptor), CD28, CD4, CD40, CD44, CD44 v6, CD51, CD52, CD56, CD74, CD80, CS-1, CNT0888, CTLA-4, DR5, EpCAM, CD3, fibronektinektinradomene-B, folatreseptor 1, glykoprotein 75, GPNMB, HGF, human spredningsfaktorreseptorkinase, IGF-1-reseptor, IGF-I, IgGI, L1-CAM, IL-13, IL-6, insulinlignende vekstfaktor I-reseptor,
35 integrin $\alpha 5\beta 1$, integrin $\alpha v\beta 3$, MORAb-009, MS4A1, mucin CanAg, N-glykolylnnevraminsyre, NPC-1C, PDGF-R α , PDL192, fosfatidylserin, prostatakarsinomceller, RANKL, RON, SCH 900105, SDC1, SLAMF7, tenascin C, TGF beta 2, TGF- β , TRAIL-R1, TRAIL-R2, tumorantigen CTAA16.88, vaskulær endotelvekst, faktor (VEGF), VEGF-A, VEGFR-1,

VEGFR2, vimentin, 5T4, CD5, CD19, CD20, CD21, CD25, CD37, CD30, CD33, CD45, CAMPATH-1 (CDw52), HLA-DR, anti-idiotyp, TAG-72, Ep-CAM, MUC1, folatbindende protein, A33, G250, prostataspesifikt membranantigen, (PSMA), prostataspesifikt antigen (PSA), ferritin, gangliosider (f.eks. GD2, GD3, GM2), Le^y, CA-125, CA19-9, epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), p185HER2, IL-2-reseptor, de2-7 EGFR, fibroblastaktiveringsprotein (FAP), Tenascin, metalloproteinaser, Endosialin, Karbonanhydrase, Galektin 9, Aldolase A, eIF4, Tyrosinase, Galektin 4, HERKV-K10, p53, NY-LU-12, Restin, NY-CO-38, MAGE-1, MAGE-4a, SSX2, NY-ESO-1, SCP-1, 707-AP, AFP, ART-4, BAGE, b-katenin/m, Bcr-abl, CAMEL, CAP-1, CASP-8, CDC27m, CDK4/m, CT, Cyp-B, DAM-6 (MAGE-B2) og DAM-10 (MAGE-B1), ELF2M, ETV6-AML1, G250, GAGE, GnT-V, Gp100, HAGE, HER-2/neu, HLA-A*0201-R170I, HPV-E7, HSP70-2M, HST-2, hTERT (hTERT), iCE, KIAA0205, LAGE, LDLR/FUT, MAGE, MART-1/Melan-A, MC1R, Myosin/m, MUC1, MUM-1, MUM-2, MUM-3, NA88-A, NY-ESO-1, P15, p190 minor bcr-abl, Pml/RARa, PRAME, RAGE, RU1, RU2, SAGE, SART-1, SART-3, TEL/AML1, TPI/m, TRP-1, protein 1, gp75, TRP-2, TRP-2/INT2 og WT1,

fortrinnsvis hvori den TAA-spesifikke T-cellen uttrykker en CD19-spesifikk CAR.

5. HSC, en HPC, en myeloid/monocytt-forpliktet progenitorcelle, en makrofag eller en monocytt for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den TAA-spesifikke T-cellen utledes fra en celle isolert fra pasienten.

6. HSC, en HPC, en myeloid/monocytt-forpliktet progenitorcelle, en makrofag eller en monocytt for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den TAA-spesifikke T-cellen er konstruert for å forstyrre minst ett endogent gen, fortrinnsvis hvori det minst ene endogene genet velges fra et endogent gen som koder for en TCR α -kjede, en TCR β -kjede og et vevstypeantigen (MHC).

7. HSC, en HPC, en myeloid/monocytt-forpliktet progenitorcelle, en makrofag eller en monocytt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2-6, hvori immunsjekkpunktinhibitoren:

(i) er et antistoff, fortrinnsvis hvori immunsjekkpunktinhibitorantistoffet velges fra gruppen som består av et anti-CTLA4-antistoff, et anti-PD1-antistoff, et anti-PDL1-antistoff, et anti-PDL2-antistoff og et anti-LAG-3-antistoff; og/eller

(ii) inhiberer et inhiberende sjekkpunktmolekyl valgt fra gruppen som består av A2AR (adenosin A2A-reseptor), B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), BTLA (B- og T-lymfocytattenuator; CD272), HVEM (herpesvirusinnføringsmediator), CTLA-4 (cytotoksisk T-lymfocytassosiert protein 4; CD152), IDO (indolamin-2,3-dioksygenase), TDO (tryptofan-2,3-dioksygenase), KIR (drepecelleimmunglobulinlignende reseptor),

LAG3 (lymfocytaktiveringsgen-3), PD-1 (programmert død 1-reseptor), PD-L1 (PD-1-ligand 1), PD-L2 (PD-1-ligand 2), TIM-3 (T-celleimmunoglobulin-domene og Mucin-domene 3), VISTA (V-domene Ig-suppressor av T-celleaktivering), B7-1 (CD80) og B7-2 (CD86).

5 8. HSC, en HPC, en myeloid/monocyt-forpliktet progenitorcelle, en makrofag eller en monocyt for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori vektoren omfatter:

- (i) minst én mir-130a-målesekvens og minst én mir-126-målesekvens, fortrinnsvis hvori vektoren omfatter to mir-130a-målesekvenser og to mir-126-målesekvenser; og/eller
- 10 (ii) en vevsspesifikk promotor operativt koblet til nukleotidsekvensen som koder for cytokinet, fortrinnsvis hvori den vevsspesifikke promotoren er en TEK (Tie2)-promotor.

9. HSC, en HPC, en myeloid/monocyt-forpliktet progenitorcelle, en makrofag eller en monocyt for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori kreften er en

15 hematologisk malignitet eller en solid svulst, fortrinnsvis hvori den hematologiske maligniteten velges fra gruppen som består av akutt myeloid leukemi (AML), lymfoblastisk leukemi, akutt lymfoblastisk leukemi (ALL), myelodysplastiske syndromer (MDS), myeloproliferative neoplasmer (MPN), primær myelofibrose, essensiell trombocytemi, polycytæmia vera, atypisk kronisk myeloid leukemi, kronisk myeloid leukemi (CML),

20 lymfom, multippelt myelom, non-Hodgkins lymfom og Hodgkins lymfom; eller fortrinnsvis hvori den solide svulsten velges fra gruppen som består av lungekreft, brystkreft, spiserørskreft, magekreft, tykktarmskreft, kolangiokarsinom, kreft i bukspyttkjertelen, eggstokkreft, hode- og halskreft, synovialt sarkom, angiosarkom, osteosarkom, kreft i skjoldbruskkjertelen, endometriekreft, nevroblastom, rhabdomyosarkom, leverkreft,

25 melanom, prostatakreft, nyrekreft, bløtvevssarkom, urotelkreft, gallegangskreft, glioblastom, livmorhalskreft og tykktarmskreft.

10. Tumorassosiert antigen (TAA)-spesifikk T-celle for anvendelse ved behandling eller forebygging av en kreft hos en pasient hvori pasienten tidligere er blitt administrert med

30 en hematopoetisk stamcelle (HSC), en hematopoetisk progenitorcelle (HPC), en myeloid/monocyt-forpliktet progenitorcelle, en makrofag eller en monocyt omfattende en vektor hvori vektoren omfatter minst én mir-130a- og/eller mir-126-målesekvens operativt koblet til en nukleotidsekvens som koder for et cytokin, fortrinnsvis hvori TAA velges fra gruppen som består av karsinoembryonalt antigen (CEA), østrogenreseptor, progesteronreseptor, efrinB2, ROR1, mesotelin, c-Met, GD-2 og MAGE A3 TCR, 4-1BB, adenokarsinomantigen, alfa-fetoprotein, BAFF, B-lymfomcelle, C242-antigen, karbonsyreanhydrase 9 (CA-IX), CCR4, CD152, CD200, CD22, CD19, CD22, CD123, CD221, CD23 (IgE-reseptor), CD28, CD4, CD40, CD44, CD44 v6, CD51, CD52, CD56,

35

CD74, CD80, CS-1, CNT0888, CTLA-4, DR5, EpCAM, CD3, fibronektin-ekstradomene-B, folatreseptor 1, glykoprotein 75, GPNMB, HGF, human sprednigsfaktorreseptorkinase, IGF-1-reseptor, IGF-I, IgGI, L1-CAM, IL-13, IL-6, insulinlignende vekstfaktor I-reseptor, integrin $\alpha 5\beta 1$, integrin $\alpha v\beta 3$, MORAb-009, MS4A1, mucin CanAg, N-glykolylnnevraminsyre, NPC-1C, PDGF-R α , PDL192, fosfatidylserin, prostatakarsinomceller, RANKL, RON, SCH 900105, SDC1, SLAMF7, tenascin C, TGF-beta 2, TGF- β , TRAIL-R1, TRAIL-R2, tumorantigen CTAA16.88, vaskulær endotelvekst, faktor (VEGF), VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR2, vimentin, 5T4, CD5, CD19, CD20, CD21, CD25, CD37, CD30, CD33, CD45, CAMPATH-1 (CDw52), HLA-DR, anti-idiotype, TAG-72, Ep-CAM, MUC1, folatbindende protein, A33, G250, prostataspesifikt membranantigen, (PSMA), prostataspesifikt antigen (PSA), ferritin, gangliosider (f.eks. GD2, GD3, GM2), Le^y, CA-125, CA19-9, epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), p185HER2, IL-2-reseptor, de2-7 EGFR, fibroblastaktiveringsprotein (FAP), Tenascin, metalloproteinaser, Endosialin, Karbonanhydrase, Galektin 9, Aldolase A, eIF γ 4, Tyrosinase, Galektin 4, HERKV-K10, p53, NY-LU-12, Restin, NY-CO-38, MAGE-1, MAGE-4a, SSX2, NY-ESO-1, SCP-1, 707-AP, AFP, ART-4, BAGE, b-katenin/m, Bcr-abl, CAMEL, CAP-1, CASP-8, CDC27m, CDK4/m, CT, Cyp-B, DAM-6 (MAGE-B2) og DAM-10 (MAGE-B1), ELF2M, ETV6-AML1, G250, GAGE, GnT-V, Gp100, HAGE, HER-2/neu, HLA-A*0201-R170I, HPV-E7, HSP70-2M, HST-2, hTERT (hTRT), iCE, KIAA0205, LAGE, LDLR/FUT, MAGE, MART-1/Melan-A, MC1R, Myosin/m, MUC1, MUM-1, MUM-2, MUM-3, NA88-A, NY-ESO-1, P15, p190 minor bcr-abl, Pml/RAR α , PRAME, RAGE, RU1, RU2, SAGE, SART-1, SART-3, TEL/AML1, TPI/m, TRP-1, protein 1, gp75, TRP-2, TRP-2/INT2 og WT1, fortrinnsvis hvori den TAA-spesifikke T-cellen uttrykker en kimær antigenreseptor (CAR) og/eller en transgen T-cellerreseptor (TCR), fortrinnsvis hvori cytokinet er et interferon (IFN), IL-12 eller granulocyt-makrofag kolonistimulerende faktor (GM-CSF), fortrinnsvis hvori IFN er en type I IFN (fortrinnsvis IFN α eller IFN β), eller en type II IFN (fortrinnsvis IFN γ), mer foretrukket hvori type I IFN er IFN α , fortrinnsvis hvori den TAA-spesifikke T-cellen uttrykker en CD19-spesifikk CAR.

30

11. TAA-spesifikk T-celle for anvendelse ifølge krav 10, hvori vektoren omfatter:

(i) minst én mir-130a-målsekvens og minst én mir-126-målsekvens, fortrinnsvis hvori vektoren omfatter to mir-130a-målsekvenser og to mir-126-målsekvenser; og/eller

(ii) en vevsspesifikk promotor operativt koblet til nukleotidsekvensen som koder for cytokinet, fortrinnsvis hvori den vevsspesifikke promotoren er en TEK (Tie2)-promotor.

35

12. TAA-spesifikk T-celle for anvendelse ifølge krav 10 eller 11, hvori kreften er en hematologisk malignitet eller en solid svulst, fortrinnsvis hvori den hematologiske

maligniteten velges fra gruppen som består av akutt myeloid leukemi (AML), lymfoblastisk leukemi, akutt lymfoblastisk leukemi (ALL), myelodysplastiske syndromer, lymfom, multippelt myelom, non-Hodgkins lymfom og Hodgkins lymfom; eller fortrinnsvis hvori den solide svulsten velges fra gruppen som består av lungekreft, brystkreft, spiserørskreft, magekreft, tykktarmskreft, kolangiokarsinom, kreft i bukspyttkjertelen, eggstokkreft, hode- og halskreft, synovialt sarkom, angiosarkom, osteosarkom, kreft i skjoldbruskkjertelen, endometriekreft, nevroblastom, rabdomyosarkom, leverkreft, melanom, prostatakreft, nyrekreft, bløtvevssarkom, urotelkreft, gallegangskreft, glioblastom, livmorhalskreft og tykktarmskreft.

10

13. Produkt omfattende: (a) en hematopoetisk stamcelle (HSC), en hematopoetisk progenitorcelle (HPC), en myeloid/monocytt-forpliktet progenitorcelle, en makrofag eller en monocytt omfattende en vektor hvori vektoren omfatter minst én mir-130a- og/eller mir-126-målsekvens operativt koblet til en nukleotidsekvens som koder for et cytokin; og

15

(b) en tumorassosiert antigen (TAA)-spesifikk T-celle, fortrinnsvis hvori cytokinet er et interferon (IFN), IL-12 eller granulocyt-makrofag kolonistimulerende faktor (GM-CSF),

fortrinnsvis hvori IFN er en type I IFN (fortrinnsvis IFN α eller IFN β), eller en type II IFN (fortrinnsvis IFN γ),

20

mer foretrukket hvori type I IFN er IFN α .