



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3886875 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 35/17 (2015.01)
A61K 39/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (45) Translation Published 2024.07.08
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2024.05.08
- (86) European Application Nr. 19824224.0
- (86) European Filing Date 2019.11.29
- (87) The European Application's Publication Date 2021.10.06
- (30) Priority 2018.11.30, US, 201862774164 P
2018.12.06, US, 201862776415 P
2019.05.14, US, 201962847926 P
2019.05.30, US, 201962854945 P
2019.08.22, US, 201962890600 P
2019.11.05, US, 201962931204 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
Designated Validation States: KH; MA; MD; TN
- (73) Proprietor Juno Therapeutics, Inc., 400 Dexter Ave. N Suite 1200, Seattle, WA 98109-4703, USA
- (72) Inventor ALBERTSON, Tina, c/o Juno Therapeutics, Inc. 400 Dexter Ave. N Suite 1200, Seattle, Washington 98109-4703, USA
GARCIA, Jacob Randolph, c/o Juno Therapeutics, Inc. 400 Dexter Ave. N Suite 1200, Seattle, Washington 98109-4703, USA
GILBERT, Mark, c/o Juno Therapeutics, Inc. 400 Dexter Ave. N Suite 1200, Seattle, Washington 98109-4703, USA
LI, He, c/o Juno Therapeutics, Inc. 400 Dexter Ave. N Suite 1200, Seattle, Washington 98109-4703, USA
SUTHERLAND, Claire, c/o Juno Therapeutics, Inc. 400 Dexter Ave. N Suite 1200, Seattle, Washington 98109-4703, USA
TREDE, Nikolaus Sebastian, 400 Dexter Ave. N Suite 1200, Seattle, Washington 98109, USA
- (74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge
-

(54) Title **METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY**

(56) References Cited: WO-A1-2019/109053
WO-A1-2015/157384

ARMIN GHOBADI: "Chimeric antigen receptor T cell therapy for non-Hodgkin lymphoma", CURRENT RESEARCH IN TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 66, no. 2, 11 April 2018 (2018-04-11), pages 43-49, XP055531987, ISSN: 2452-3186, DOI: 10.1016/j.retram.2018.03.005

ABRAMSON JEREMY S ET AL: "Transcend NHL 001: Immunotherapy with the CD19-Directed CAR T-Cell Product JCAR017 Results in High Complete Response Rates in Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma", BLOOD; 58TH ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH), SAN DIEGO, CA, USA, vol. 128, no. 22 2 December 2016 (2016-12-02), page 4192, XP009503775, ISSN: 0006-4971 Retrieved from the Internet: URL:<http://www.bloodjournal.org/content/128/22/4192> [retrieved on 2018-02-27]

R. LARSON ET AL: "Abstract 960: Defined cell composition and precise control over JCAR017 dose enables identification of relationships between chimeric antigen receptor T cell product attributes, pharmacokinetics, and clinical endpoints in NHL", 109TH ANNUAL MEETING AM ASSOC CANCER RES (AACR), 1 July 2018 (2018-07-01), XP055668535, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-960

J. Abramson ET AL: "Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in R/R aggressive NHL", Journal of Clinical Oncology, 20 May 2018 (2018-05-20), XP055668523, Retrieved from the Internet: URL:https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7505 [retrieved on 2020-02-13]

J Abramson ET AL: "High Durable CR Rates in Relapsed/Refractory (R/R) Aggressive B-NHL Treated with the CD19-Directed CAR T Cell Product JCAR017 (TRANSCEND NHL 001): Defined Composition Allows for Dose-Finding and Definition of Pivotal Cohort", Blood, 1 January 2017 (2017-01-01), XP055668453, DOI: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.581.581 Retrieved from the Internet: URL:<https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/581/115566/High-Durable-CR-Rates-in-Relapsed-Refractory-R-R?searchresult=1> [retrieved on 2020-02-13]

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. Dose av CD4⁺-og CD8⁺-T-celler for bruk i en fremgangsmåte ved behandling av et individ som har eller mistenkes å ha en sykdom eller tilstand som er et residivert eller refraktært storcellet B-cellelymfom (r/r LBCL), hvor fremgangsmåten omfatter å administrere dosen av CD4⁺- og CD8⁺-T-celler til individet, hvor T-celler i hver dose omfatter en kimær antigenreseptor (CAR) som spesifikt binder til CD19, hvor:
- 10 på eller umiddelbart før tidspunktet for administreringen av dosen av celler, individet identifiseres eller har blitt identifisert å være uaktuell for både en høydosekjemoterapi og en hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT);
- dosen av T-celler omfatter mellom fra og med eksakt eller omtrent 1×10^7 CAR-uttrykkende T-celler og til og med eksakt eller omtrent 2×10^8 CAR-uttrykkende T-celler;
- 15 dosen av T-celler omfatter et forhold på tilnærmelesvis 1: 1 av CD4⁺ T-celler som uttrykker CAR-reseptoren til CD8⁺ T-celler som uttrykker CAR-reseptoren; og
- administreringen omfatter administrering av et flertall separate sammensetninger, hvor flertallet separate sammensetninger omfatter en første sammensetning omfattende CD8⁺-T-celler og en andre sammensetning omfattende CD4⁺-T-celler.
- 20
2. Dose av celler for bruk ifølge krav 1, hvor det storcellede B-cellelymfomet er valgt fra et aggressivt non-Hodgkin lymfom (NHL), diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), eventuelt DLBCL NOS (de novo eller transformert fra indolent), høygradig B-cellelymfom (HGBCL), dobbel/trippel hit-lymfom, primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL), mantelcellelymfom (MCL), transformert follikulært lymfom (tFL), og/eller follikulært lymfom (FL), eventuelt follikulært lymfom av grad 3B (FL3B).
- 25
3. Dose av celler for bruk ifølge krav 1 eller krav 2, hvor det storcellede B-cellelymfomet er follikulært lymfom (FL) og:
- 30 (i) FL-lymfomet er knyttet til felles uttrykkelse av CD10, BCL6 og BCL2 innenfor folliklene, og/eller t(14;18)/(q32;q21) (IGH-BCL2)- og/eller BCL6-omorganiseringer; og/eller
- (ii) FL-lymfomet er follikulært lymfom av grad 3B (FL3B).
- 35
4. Dose av celler for bruk ifølge ethvert av kravene 1-3 hvor, på eller umiddelbart før tidspunktet for administreringen av dosen av celler, individet har residivert etter remisjon etter behandling med, eller blitt refraktær til, to eller flere, tre eller flere, eller fire eller flere tidligere terapier for

3886875

2

5 sykdommen eller tilstanden, andre enn en annen dose av celler som uttrykker CAR-reseptoren.

5. Dose av celler for bruk ifølge krav 4, hvor:

- 10 (i) den tidligere terapien omfatter et antracyklin og et middel målrettet mot CD20, eventuelt hvor (a) middelet målrettet mot CD20 omfatter rituximab og/eller (b) det ene eller de flere midlene målrettet mot CD20 omfatter R-CHOP (rituximab, syklofosamid, doksorubicin hydroklorid (hydroksydaunomycin), vinkristinsulfat (onkovin) og prednison);
- 15 (ii) hvis den tidligere terapien er en tidligere terapi målrettet mot CD19, en biologisk prøve innhentet fra individet etter den tidligere terapien målrettet mot CD19 omfatter en celle som uttrykker CD19; og/eller
- (iii) den tidligere terapien omfatter en allogen eller en autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT), eventuelt hvor individet har residivert innenfor 1 år eller mindre enn 1 år etter mottak av HSCT-transplantasjonen.

20 6. Dose av celler for bruk ifølge krav 4 eller krav 5, hvor individet ikke har oppnådd fullstendig remisjon (CR) som reaksjon på den tidligere terapien.

7. Dose av celler for bruk ifølge ethvert av kravene 1-6 hvor, ved eller før administreringen av dosen av celler:

- 25 (i) individet har vært identifisert å ha en aggressiv sykdom eller høyrisikosykdom eller å ha dårlig prognose;
- (ii) individet har vært identifisert å ha en kjemorefraktær sykdom eller å ha en vedvarende eller residivert sykdom etter kjemoterapi;
- (iii) individet har vært identifisert å ha et kjemorefraktært lymfom, eventuelt et kjemorefraktært DLBCL; og/eller
- 30 (iv) individet har vært identifisert å ha et lymfom som er knyttet til eller involverer sentralnervesystem-(CNS)-komplikasjon eller et sekundært CNS-lymfom, og/eller hvor minst 70% av behandlede individer som ved eller før administreringen av dosen av celler hadde eller var identifisert å ha et lymfom med CNS-komplikasjon eller et sekundært CNS-lymfom, oppnådde en oppløsning av CNS-sykdommen.

35

8. Dose av celler for bruk ifølge ethvert av kravene 1-7, hvor:

- (i) individet er 70 år gammel eller eldre;

- 5 (ii) ved eller før administreringen av dosen av celler, individet identifiseres eller har vært identifisert å ha en svekket hjertefunksjon, eventuelt med en ejsjonsfraksjon i venstre ventrikkel (LVEF) på mindre enn eksakt eller omtrent 50%;
- (iii) ved eller før administreringen av dosen av celler, individet identifiseres eller har vært identifisert å ha en svekket nyrefunksjon, eventuelt med en beregnet kreatinin-clearance på
- 10 mindre enn eksakt eller omtrent 60 mL/min;
- (iv) ved eller før administreringen av dosen av celler, individet identifiseres eller har vært identifisert å ha en svekket lungefunksjon, eventuelt med en diffusjonskapasitet til lungene for karbonmonoksid (DLCO) på eksakt eller omtrent 60% eller mindre;
- (v) ved eller før administreringen av dosen av celler, individet identifiseres eller har vært
- 15 identifisert å ha en svekket leverfunksjon, eventuelt med en aspartat-aminotransferase (AST) og alanin-aminotransferase (ALT) på mer enn eksakt eller omtrent to ganger den øvre grensen for normal (ULN); og/eller
- (vi) individet identifiseres eller har vært identifisert å ha en Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) på 2.

20

9. Dose av celler for bruk ifølge ethvert av kravene 1-8 hvor, ved eller før administreringen av dosen av celler:

(a)

- (i) individet har mottatt en brodannende kjemoterapi mellom tidspunktet for
- 25 leukaferese for å produsere dosen av CD4⁺- og CD8⁺-T-celler og administreringen av dosen av CD4⁺- og CD8⁺-T-celler og/eller
- (ii) individet har mottatt en brodannende kjemoterapi for sykdomskontroll etter en tidligere terapi,

og eventuelt hvor (b) den brodannende kjemoterapien er valgt fra én eller flere av: Rituximab-gemcitabin pluss oksaliplatin, Deksametason, radioterapi, Rituximab, Prednison, BR, Lenalidomid, gemcitabin pluss oksaliplatin, Brentuximab-vedotin, Ibrutinib, Bendamustin og/eller Gemcitabin + rituximab.

10. Dose av celler for bruk ifølge ethvert av kravene 1-9 hvor, før administreringen av dosen av celler,

35 individet identifiseres eller har vært identifisert å ha en sum av produktdimensjoner (SPD) til en tumor hos individet som er eksakt eller omtrent 50 cm² eller større og/eller individet har en positronemisjonstomografi-(PET)-positiv sykdom.

5 11. Dose av celler for bruk ifølge ethvert av kravene 1-10, hvor fremgangsmåten omfatter, før administrering av dosen av celler, å identifisere eller velge et individ for administreringen av dosen av celler som har eller er:

(a) et residivert eller refraktært storcellet B-cellelymfom; og/eller

en tidligere terapi med et antracyklin og ett eller flere midler målrettet mot CD20;

10 og/eller

residivert eller refraktær sykdom etter to eller flere linjer av terapi eller etter autolog HSCT; og/eller har en ECOG PS på 0, 1 eller 2; og/eller

15 hvis individet har mottatt en tidligere terapi målrettet mot CD19, en biologisk prøve innhentet fra individet etter den tidligere terapien målrettet mot CD19 omfatter en celle som uttrykker CD19;

(b) 70 år eller eldre; og/eller

en ECOG PS på 2; og/eller

en svekket lungefunksjon, eventuelt med en diffusjonskapasitet til lungene for karbonmonoksid (DLCO) på eksakt eller omtrent 60% eller mindre; og/eller

20 en svekket hjertefunksjon, eventuelt med en ejectivesfraksjon i venstre ventrikel (LVEF) på mindre enn eksakt eller omtrent 50%; og/eller

en svekket nyrefunksjon, eventuelt med en beregnet kreatinin-clearance på mindre enn eksakt eller omtrent 60 mL/min; og/eller

25 en svekket leverfunksjon, eventuelt med en aspartat-aminotransferase (AST) og alanin-aminotransferase (ALT) på mer enn eksakt eller omtrent to ganger den øvre grensen for normal (ULN); eller

(c) et dobbel/trippel hit-lymfom;

et kjemorefraktært lymfom, eventuelt et kjemorefraktært DLBCL;

har residivert innenfor 1 år eller mindre enn 1 år etter mottak av et autologt

30 stamcelletransplantat (ASCT); og/eller

har et lymfom som er knyttet til eller involverer sentralnervesystem-(CNS)-komplikasjon.

12. Dose av celler for bruk ifølge ethvert av kravene 1-11, hvor:

35 (i) igangsettingen av administreringen av den første sammensetningen utføres før igangsettingen av administreringen av den andre sammensetningen;

(ii) administreringen av den første sammensetningen og administreringen av den andre sammensetningen utføres ikke mer enn 48 timer fra hverandre, ikke mer enn 36 timer fra

3886875

5

5 hverandre, ikke mer enn 24 timer fra hverandre, ikke mer enn 12 timer fra hverandre, ikke mer enn 6 timer fra hverandre, ikke mer enn 4 timer fra hverandre, ikke mer enn 2 timer fra hverandre, ikke mer enn 1 time fra hverandre eller ikke mer enn 30 minutter fra hverandre; (iii):

10 administreringen av den første sammensetningen og administreringen av den andre sammensetningen utføres samme dag, utføres mellom omtrent 0 og omtrent 12 timer fra hverandre, mellom omtrent 0 og omtrent 6 timer fra hverandre eller mellom omtrent 0 til 2 timer fra hverandre; eller
 15 igangsettingen av administrering av den første sammensetningen og igangsettingen av administrering av den andre sammensetningen utføres mellom omtrent 1 minutt og omtrent 1 time fra hverandre eller mellom omtrent 5 minutter og omtrent 30 minutter fra hverandre; eller

(iv) den første sammensetningen og den andre sammensetningen blir administrert ikke mer enn 2 timer, ikke mer enn 1 time, ikke mer enn 30 minutter, ikke mer enn 15 minutter, ikke mer enn 10 minutter eller ikke mer enn 5 minutter fra hverandre.

20

13. Dose av celler for bruk ifølge ethvert av kravene 1-12, hvor CAR-reseptoren omfattet av CD4⁺-T-cellene og/eller CAR-reseptoren omfattet av CD8⁺-T-cellene er en samme CAR-reseptor og/eller hvor CD4⁺-T-cellene og/eller CD8⁺-T-cellene er genetisk konstruert for å uttrykke den samme CAR-reseptoren.

25

14. Dose av celler for bruk ifølge ethvert av kravene 1-13, hvor dosen av CD4⁺- og CD8⁺-T-celler omfatter:

mellom fra og med eksakt eller omtrent $2,5 \times 10^7$ og til og med eksakt eller omtrent $1,5 \times 10^8$ CAR-uttrykkende T-celler totalt;

30 mellom fra og med eksakt eller omtrent 5×10^7 og til og med eksakt eller omtrent 1×10^8 CAR-uttrykkende T-celler totalt;

eksakt eller omtrent 5×10^7 CAR-uttrykkende T-celler totalt;

eksakt eller omtrent 1×10^8 CAR-uttrykkende T-celler totalt; eller

eksakt eller omtrent $1,5 \times 10^8$ CAR-uttrykkende T-celler totalt.

35

15. Dose av celler for bruk ifølge ethvert av kravene 1-14 hvor, før administreringen, individet har blitt forbehandlet med en lymfodepleterende terapi omfattende administrering av fludarabin

3886875

6

5 og/eller syklofosamid.

16. Dose av celler for bruk ifølge krav 15, hvor administreringen av dosen av celler og/eller den lymfodepleterende terapien utføres via poliklinisk levering, eventuelt hvor administreringen av dosen av celler og/eller den lymfodepleterende terapien utføres ved et ikke-tertiært pleiesenter.

10

17. Dose av celler for bruk ifølge ethvert av kravene 1-16, hvor:

(a)

(i) administreringen og eventuell oppfølging utføres poliklinisk og/eller uten å kreve innleggelse eller overnatting på et sykehus; og

15

hvis individet fremviser en vedvarende feber eller en feber som ikke avtar eller ikke avtar med mer enn 1°C etter behandling med et antipyretikum, individet blir lagt inn på sykehuset eller må overnatte på et sykehus og/eller blir administrert et middel eller en behandling for behandling eller forebygging eller reduksjon eller dempning av en nevrotoksisitet og/eller et cytokinfrigjøringsyndrom eller risiko for dette;

20

og/eller

(ii) før igangsetting av administrering av dosen av celler, individet ikke har blitt administrert et middel eller en behandling for behandling eller forebygging eller reduksjon eller dempning av en nevrotoksisitet og/eller et cytokinfrigjøringsyndrom eller risiko for dette,

25

og eventuelt hvor:

(b) middelet er eller omfatter et anti-IL-6-antistoff, anti-IL-6-reseptor-antistoff eller et steroid; og/eller

(c) middelet er eller omfatter tocilizumab, siltuximab, deksametason eller metylprednisolon; for eksempel hvor middelet er eller omfatter tocilizumab eller deksametason.

30

18. Dose av celler for bruk ifølge ethvert av kravene 1-17, hvor:

CAR-reseptoren omfatter et ekstracellulært antigen-bindende domene spesifikt for CD19, et transmembrandomene, et cytoplasmisk signalerende domene avledet fra et kostimulerende molekyl, som eventuelt er et 4-1BB, og et cytoplasmisk signalerende domene avledet fra et primært signalerende ITAM-inneholdende molekyl, som eventuelt er et CD3zeta;

35

CAR-reseptoren omfatter, i rekkefølge, et ekstracellulært antigen-bindende domene spesifikt for CD19, et transmembrandomene, et cytoplasmisk signalerende domene avledet fra et

3886875

7

5 kostimulerende molekyll og et cytoplasmisk signalerende domene avledet fra et primært signalerende ITAM-inneholdende molekyll; eller
CAR-reseptoren omfatter et ekstracellulært antigen-gjenkjennende domene som spesifikt binder til CD19 og et intracellulært signalerende domene omfattende en CD3-zeta-(CD3ζ)-kjede og en kostimulerende signalerende region som er et signalerende domene av 4-1BB.

10

19. Dose av celler for bruk ifølge krav 18, hvor det antigen-bindende domenet er et scFv, eventuelt hvor scFv-et omfatter:

15

en aminosyresekvens RASQDISKYLN (SEKV. ID NR.: 35), en aminosyresekvens SRLHSGV (SEKV. ID NR.: 36), en aminosyresekvens GNTLPYTFG (SEKV. ID NR.: 37), en aminosyresekvens DYGVV (SEKV. ID NR.: 38), en aminosyresekvens VIWGSETTYNSALKS (SEKV. ID NR.: 39) og/eller en aminosyresekvens YAMDYWG (SEKV. ID NR.: 40); eller
en variabel tungkjederegion av FMC63 og en variabel lett kjederegion av FMC63 og/eller en CDRL1-sekvens av FMC63, en CDRL2-sekvens av FMC63, en CDRL3-sekvens av FMC63, en CDRH1-sekvens av FMC63, en CDRH2-sekvens av FMC63 og en CDRH3-sekvens av FMC63,
20 eller binder til samme epitop som eller konkurrerer om å binde med hvilke som helst av de ovennevnte,
eventuelt hvor scFv-et omfatter, i rekkefølge, et V_H, en linker, eventuelt omfattende SEKV. ID NR.: 24, og et V_L og/eller scFv-et omfatter en fleksibel linker og/eller omfatter aminosyresekvensen angitt som SEKV. ID NR.: 43.

25

20. Dose av celler for bruk ifølge krav 18 eller krav 19, hvor:

30

(i) den kostimulerende signalerende regionen er et signalerende domene av 4-1BB, eventuelt hvor det kostimulerende domenet omfatter SEKV. ID NR.: 12 eller en variant derav som har minst 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller mer sekvensidentitet til dette;

35

(ii) det primære signalerende domenet er et signalerende CD3zeta-domene, eventuelt hvor det primære signalerende domenet omfatter SEKV. ID NR.: 13, 14 eller 15 som har minst 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller mer sekvensidentitet til dette; og/eller

(iii) CAR-reseptoren videre omfatter en spacer mellom transmembrandometet og scFv-et, eventuelt hvor spaceren er en polypeptid-spacer som omfatter eller består av hele eller en del av et immunoglobulin-hengsel eller en modifisert versjon derav, eventuelt et IgG4-hengsel,

3886875

8

5 eller en modifisert versjon derav og/eller spaceren er eksakt eller omtrent 12 aminosyrer lang.