



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3886894 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 5/0783 (2010.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/05 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.04.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.03.13
(86)	European Application Nr.	19824223.2
(86)	European Filing Date	2019.11.29
(87)	The European Application's Publication Date	2021.10.06
(30)	Priority	2018.11.30, US, 201862774168 P 2018.12.03, US, 201862774858 P 2019.05.14, US, 201962847897 P 2019.05.30, US, 201962854957 P 2019.11.05, US, 201962931143 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	GILLENWATER, Heidi, c/o Juno Therapeutics, Inc. 400 Dexter Ave. N Suite 1200, Seattle, Washington 98109-4703, USA ALBERTSON, Tina, 400 Dexter Ave. N Suite 1200, Seattle, Washington 98109, USA DUBOVSKY, Jason A., 400 Dexter Ave. N Suite 1200, Seattle, Washington 98109, USA THORPE, Jerill, 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 DOSING AND TREATMENT OF B CELL MALIGNANCIES IN ADOPTIVE CELL THERAPY
(56)	References Cited:	WO-A2-2017/214207 WO-A1-2015/157384

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. Første sammensetning omfattende én av CD4⁺-T-celler og CD8⁺-T-celler for bruk med en andre sammensetning omfattende den andre av CD4⁺-T-celler og CD8⁺-T-celler i en fremgangsmåte ved behandling av et individ som har kronisk lymfatisk leukemi (CLL) eller småcellet lymfocytært lymfom (SLL), hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til individet en dose av konstruerte T-celler omfattende CD4⁺- og CD8⁺-T-celler omfattende en kimær antigenreseptor (CAR) som spesifikt binder til CD19, hvor:

- (i) individet har residivert etter remisjon etter behandling med, blitt refraktær overfor eller ikke har respondert på behandling med og/eller er intolerant overfor ibrutinib og venetoclax;
- (ii) administreringen omfatter administrering av et flertall separate sammensetninger, hvor flertallet separate sammensetninger omfatter den første sammensetningen omfattende én av CD4⁺-T-celler og CD8⁺-T-celler og den andre sammensetningen omfattende den andre av CD4⁺-T-celler og CD8⁺-T-celler; og
- (iii) dosen av konstruerte T-celler omfatter et definert forhold av CD4⁺-celler som uttrykker CAR-reseptoren, til CD8⁺-celler som uttrykker CAR-reseptoren, eventuelt hvor forholdet er mellom omtrent 1:3 og omtrent 3:1.

2. Flertall separate sammensetninger omfattende en første sammensetning omfattende én av CD4⁺-T-celler og CD8⁺-T-celler og en andre sammensetning omfattende den andre av CD4⁺-T-celler og CD8⁺-T-celler for bruk i en fremgangsmåte ved behandling av et individ som har kronisk lymfatisk leukemi (CLL) eller småcellet lymfocytært lymfom (SLL), hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til individet av dose av konstruerte T-celler omfattende CD4⁺- og CD8⁺-T-celler omfattende en kimær antigenreseptor (CAR) som spesifikt binder til CD 19, hvor:

- (i) individet har residivert etter remisjon etter behandling med, blitt refraktær overfor eller ikke har respondert på behandling med og/eller er intolerant overfor ibrutinib og venetoclax;
- (ii) administreringen omfatter administrering av flertallet separate sammensetninger, hvor flertallet separate sammensetninger omfatter den første sammensetningen omfattende én av CD4⁺-T-celler og CD8⁺-T-celler og den andre sammensetningen omfattende den andre av CD4⁺-T-celler og CD8⁺-T-celler; og
- (iii) dosen av konstruerte T-celler omfatter et definert forhold av CD4⁺-celler som uttrykker CAR-reseptoren til CD8⁺-celler som uttrykker CAR-reseptoren, eventuelt hvor forholdet er mellom omtrent 1:3 og omtrent 3:1.

5

3. Første sammensetning for bruk ifølge krav 1 eller flertall separate sammensetninger for bruk ifølge krav 2, hvor:

- (i) dosen av konstruerte T-celler er anriket for primære humane CD4⁺- og CD8⁺-T-celler;
- (ii) det definerte forholdet av CD4⁺-celler som uttrykker CAR-reseptoren til CD8⁺-celler som uttrykker CAR-reseptoren er eller er omtrent 1:1; og/eller
- (iii) dosen av konstruerte T-celler omfatter:

10

(a) totalt eller totalt omtrent $2,5 \times 10^7$ CAR-uttrykkende celler til totalt eller totalt omtrent $1,5 \times 10^8$ CAR-uttrykkende celler;

15

(b) totalt eller totalt omtrent $2,5 \times 10^7$ CAR-uttrykkende celler til totalt eller totalt omtrent $1,0 \times 10^8$ CAR-uttrykkende celler; og/eller

(c) totalt eller totalt omtrent $2,5 \times 10^7$ CAR-uttrykkende celler, totalt eller totalt omtrent 5×10^7 celler eller CAR-uttrykkende celler, eller totalt eller totalt omtrent 1×10^8 celler eller CAR-uttrykkende celler.

20

4. Første sammensetning for bruk ifølge krav 1 eller krav 3 eller flertall separate sammensetninger for bruk ifølge krav 2 eller krav 3, hvor CAR-reseptoren omfattet av CD4⁺-T-cellene og/eller CAR-reseptoren omfattet av CD8⁺-T-cellene omfatter en CAR-reseptor som er den samme og/eller hvor CD4⁺-T-cellene og/eller CD8⁺-T-cellene er genetisk konstruerte for å uttrykke en CAR-reseptor som er den samme.

25

5. Første sammensetning for bruk ifølge ethvert av kravene 1, 3 og 4 eller flertall separate sammensetninger for bruk ifølge ethvert av kravene 2-4, hvor:

(i) den første sammensetningen omfatter CD 8⁺-T-cellene og den andre sammensetningen omfatter CD 4⁺-T-cellene, eventuelt hvor igangsettingen av administreringen av den første sammensetningen utføres før igangsettingen av administreringen av den andre sammensetningen;

30

(ii) administreringen av den første sammensetningen og administreringen av den andre sammensetningen utføres ikke mer enn 48 timer etter hverandre;

35

(iii) administreringen av den første sammensetningen og administreringen av den andre sammensetningen utføres ikke mer enn 36 timer etter hverandre, ikke mer enn 24 timer etter hverandre, ikke mer enn 12 timer etter hverandre, ikke mer enn 6 timer etter hverandre, ikke mer enn 4 timer etter hverandre, ikke mer enn 2 timer etter hverandre, ikke mer enn 1 time etter hverandre eller ikke mer enn 30 minutter etter hverandre;

- 5 (iv) administreringen av den første sammensetningen og administreringen av den andre sammensetningen utføres på samme dag, utføres mellom omtrent 0 og omtrent 12 timer etter hverandre, mellom omtrent 0 og omtrent 6 timer etter hverandre eller mellom omtrent 0 og omtrent 2 timer etter hverandre; eller
- 10 igangsettingen av administrering av den første sammensetningen og igangsettingen av administrering av den andre sammensetningen utføres mellom omtrent 1 minutt og omtrent 1 time etter hverandre eller mellom omtrent 5 minutter og omtrent 30 minutter etter hverandre; og/eller
- 15 (v) den første sammensetningen og den andre sammensetningen administreres 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 etter hverandre.

6. Første sammensetning for bruk ifølge ethvert av kravene 1 og 3-5 eller flertall separate sammensetninger for bruk ifølge ethvert av kravene 2-5, hvor:

- 20 (i) individet har CLL eller mistenkes å ha CLL eller individet er identifisert eller valgt som å ha CLL, eventuelt hvor CLL-sykdommen er en residiverende eller refraktær CLL; og/eller
- (ii) individet har SLL eller mistenkes å ha SLL eller individet er identifisert eller valgt som å ha SLL, eventuelt hvor SLL-sykdommen er en residiverende eller refraktær SLL.

7. Første sammensetning for bruk ifølge ethvert av kravene 1 og 3-6 eller flertall separate sammensetninger for bruk ifølge ethvert av kravene 2-6, hvor:

- 25 (i) før administreringen av dosen av konstruerte T-celler, individet har blitt behandlet med én eller flere foregående terapier mot CLL eller SLL, andre enn en annen dose av celler som uttrykker CAR eller en lymfodepleterende terapi, eventuelt hvor den ene eller de flere foregående terapiene omfatter minst to foregående terapier, eventuelt 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller
- 30 flere foregående terapier;
- (ii) på eller umiddelbart før tidspunktet for administreringen av dosen av konstruerte T-celler, individet har residivert etter remisjon etter behandling med, eller blitt refraktær overfor, ikke har respondert på og/eller var intolerant overfor behandling med én eller flere foregående terapier mot CLL eller SLL;
- 35 (iii) på eller umiddelbart før tidspunktet for administreringen av dosen av konstruerte T-celler, individet har residivert etter remisjon etter behandling med, eller blitt refraktær overfor, ikke har respondert på og/eller var intolerant overfor behandling med to eller flere foregående terapier; og/eller

- 5 (iv) på eller umiddelbart før tidspunktet for administreringen av dosen av konstruerte T-celler, individet har residivert etter remisjon etter behandling med, eller blitt refraktær overfor, ikke har respondert på og/eller var intolerant overfor behandling med tre eller flere foregående terapier.
- 10 8. Første sammensetning for bruk ifølge ethvert av kravene 1 og 3-7 eller flertall separate sammensetninger for bruk ifølge ethvert av kravene 2-7 hvor, ved eller før administreringen av dosen av celler:
- 15 (i) individet identifiseres eller har blitt identifisert som å ha én eller flere cytogenetiske abnormiteter, eventuelt knyttet til høyrisiko CLL eller SLL, eventuelt valgt fra: kompleks karyotype eller cytogenetiske abnormiteter, del 17p, umutert IGVH-gen og TP53-mutasjon; og/eller
- 20 individet identifiseres eller har blitt identifisert som å ha høyrisiko CLL eller SLL;
- (ii) individet er eller har blitt identifisert som å ha én eller flere cytogenetiske abnormiteter, eventuelt knyttet til høyrisiko CLL, eventuelt valgt fra: kompleks karyotype eller
- 25 cytogenetiske abnormiteter, del 17p, umutert IGVH-gen, og TP53-mutasjon; og/eller
- individet identifiseres eller har blitt identifisert som å ha høyrisiko CLL, eventuelt hvor individet har residivert etter remisjon etter behandling med, eller blitt refraktær overfor, ikke har respondert på og/eller var intolerant overfor behandling med to eller flere foregående terapier;
- 30 (iii) individet identifiseres eller har blitt identifisert som å ha en standardrisiko CLL eller SLL, eventuelt hvor individet har residivert etter remisjon etter behandling med, eller blitt refraktær overfor, ikke har respondert på og/eller var intolerant overfor behandling med tre eller flere foregående terapier; og/eller
- (iv) individet identifiseres eller har blitt identifisert som intolerant overfor en hemmer av
- 35 Brutons tyrosinkinase (BTK) og har mottatt en BTK-hemmer over en varighet på mindre enn eller mindre enn omtrent 6 måneder, og/eller er uaktuell for behandling med en BTK-hemmer, eventuelt hvor:
- (a) individet identifiseres eller har blitt identifisert som å ha høyrisiko CLL eller SLL, og på eller umiddelbart før tidspunktet for administreringen av dosen av celler, individet
- har residivert etter remisjon etter behandling med, eller blitt refraktær overfor, ikke har respondert på og/eller var intolerant overfor behandling med én eller flere foregående andre terapier enn BTK-hemmeren; eller

- 5 (b) individet identifiseres eller har blitt identifisert som å ha en standardrisiko CLL eller SLL, og på eller umiddelbart før tidspunktet for administreringen av dosen av celler, individet har residivert etter remisjon etter behandling med, eller blitt refraktær overfor, ikke har respondert på og/eller var intolerant overfor behandling med to eller flere foregående andre terapier enn BTK-hemmeren.

10

9. Første sammensetning for bruk ifølge ethvert av kravene 1 og 3-8 eller flertall separate sammensetninger for bruk ifølge ethvert av kravene 2-8, hvor:

- (i) individet identifiseres eller har blitt identifisert som å ha en ECOG-status på 0 eller 1; og/eller

15

individet ikke har en ECOG-status >1;

- (ii) ved eller umiddelbart før administreringen av dosen av konstruerte celler, individet ikke har en Richter-transformasjon av CLL eller SLL; og/eller

- (iii) individet er en voksen og/eller er over eller over omtrent 50, 60 eller 70 år gammel.

20

10. Første sammensetning for bruk ifølge ethvert av kravene 1 og 3-9 eller flertall separate sammensetninger for bruk ifølge ethvert av kravene 2-9, hvor:

- (i) de konstruerte T-cellene er primære T-celler innhentet fra et individ;

- (ii) de konstruerte T-cellene kommer fra individet; og/eller

- (iii) dosen av konstruerte celler er levedyktige celler.

25

11. Første sammensetning for bruk ifølge ethvert av kravene 1 og 3-10 eller flertall separate sammensetninger for bruk ifølge ethvert av kravene 2-10, hvor:

- (i) fremgangsmåten videre omfatter, før administreringen av dosen av konstruerte T-celler, administrering av en lymfodepleterende terapi til individet og/eller hvor individet har blitt

30

forbehandlet med en lymfodepleterende terapi, eventuelt hvor:

- (a) den lymfodepleterende terapien omfatter administrering av fludarabin og/eller syklofosamid;

- (b) den lymfodepleterende terapien omfatter administrering av omtrent 200-400 mg/m², eventuelt av eller av omtrent 300 mg/m², inklusivt, av syklofosamid og/eller omtrent 20-40 mg/m², eventuelt 30 mg/m² av fludarabin, daglig i 2-4 dager, eventuelt i 3 dager; og/eller

35

- (c) den lymfodepleterende terapien omfatter administrering av eller av omtrent 300 mg/m² av syklofosamid og omtrent 30 mg/m² av fludarabin daglig i 3 dager,

5 eventuell hvor dosen av celler blir administrert minst eller minst omtrent 2-7 dager etter den lymfodepleterende terapien eller minst eller minst omtrent 2-7 dager etter igangsetting av den lymfodepleterende terapien; og/eller

(ii) administreringen av dosen av konstruerte T-celler og/eller den lymfodepleterende terapien utføres via poliklinisk levering.

10

12. Første sammensetning for bruk ifølge ethvert av kravene 1 og 3-11 eller flertall separate sammensetninger for bruk ifølge ethvert av kravene 2-11 hvor, av et flertall individer som behandles i samsvar med fremgangsmåten:

15 (i) responsen hos minst 50%, minst 60%, minst 70%, minst 80%, minst 90% av individene som behandles er en målresponsrate; og/eller responsen hos minst 35%, minst 40 %, minst 50%, minst 60% eller minst 70% av individer som behandles er fullstendig remisjon (CR), eventuelt hvor varigheten av responsen til progrediering varer i mer enn 3 måneder eller mer enn 6 måneder;

20 (ii) mer enn 50%, mer enn 60% eller mer enn 70% hadde upåviselig minimal restsykdom (MRD) i minst én måned, minst to måneder, minst tre måneder eller minst 6 måneder etter administrering av dosen av konstruerte T-celler;

(iii) ikke mer enn 10% av individene fremviser et cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) høyere enn grad 2; og/eller

25 (iv) ikke mer enn 10%, ikke mer enn 20%, ikke mer enn 30% eller ikke mer enn 40% av individene fremviser nevrotoksisitet høyere enn grad 2,

eventuell hvor flertallet individer som behandles i samsvar med fremgangsmåten omfatter et flertall individer som har residivert etter remisjon etter behandling med, blitt refraktær overfor, ikke har respondert på behandling med og/eller er intolerante overfor ibrutinib og venetoclax.

30 13. Første sammensetning for bruk ifølge ethvert av kravene 1 og 3-12 eller flertall separate sammensetninger for bruk ifølge ethvert av kravene 2-12, hvor:

35 CAR-reseptoren omfatter et ekstracellulært antigen-bindende domene spesifikt for CD 19, et transmembrandomene, et cytoplasmisk signaleringsdomene som stammer fra et kostimulerende molekyl, som eventuelt er et 4-1 BB, og et cytoplasmisk signaleringsdomene som stammer fra et primært signaliserende ITAM-inneholdende molekyl, som eventuelt er et CD3zeta;

CAR-reseptoren omfatter, i rekkefølge, et ekstracellulært antigen-bindende domene spesifikt for CD19, et transmembrandomene, et cytoplasmisk signaleringsdomene som stammer fra et

- 5 kostimulerende molekyl og et cytoplasmisk signaleringsdomene som stammer fra et primært signaliserende ITAM-inneholdende molekyl.

14. Første sammensetning for bruk ifølge krav 13 eller flertall separate sammensetninger for bruk ifølge krav 13, hvor det antigen-bindende domenet er et scFv, eventuelt hvor:

- 10 scFv'et omfatter en CDRL1-sekvens av RASQDISKYLN (SEKV. ID NR.: 35), en CDRL2-sekvens av SRLHSGV (SEKV. ID NR.: 36) og/eller en CDRL3-sekvens av GNTLPYTFG (SEKV. ID NR.: 37) og/eller en CDRH1-sekvens av DYGVVS (SEKV. ID NR.: 38), en CDRH2-sekvens av VIWGSETTYNSALKS (SEKV. ID NR.: 39) og/eller en CDRH3-sekvens av YAMDYWG (SEKV. ID NR.: 40);
- 15 scFv'et omfatter et variabelt tungkjedeområde av FMC63 og et variabelt lett kjedeområde 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 eller binder til den samme epitopen som eller konkurrerer for binding med hvilke som helst av de ovennevnte;
- 20 scFv'et omfatter et VH angitt i SEKV. ID NR.:41 og et VL angitt i SEKV. ID NR.: 42, eventuelt hvor VH'et og VL'et er atskilt av en fleksibel linker, eventuelt hvor den fleksible linkeren er eller omfatter sekvensen angitt i SEKV. ID NR.:24; og/eller scFv'et er eller omfatter sekvensen angitt i SEKV. ID NR.:43.

- 25 15. Første sammensetning for bruk ifølge krav 13 eller 14 eller flertall separate sammensetninger for bruk ifølge krav 13 eller krav 14, hvor:

- (i) det kostimulerende signaleringsområdet er et signaleringsdomene av CD28 eller 4-1BB;
- (ii) det kostimulerende signaleringsområdet er et signaleringsdomene av 4-1BB;
- (iii) det kostimulerende domenet omfatter SEKV. ID NR.: 12 eller en variant derav med minst
- 30 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller mer sekvensidentitet til dette;
- (iv) det primære signaleringsdomenet er et CD3zeta-signaleringsdomene;
- (v) det primære signaleringsdomenet omfatter SEKV. ID NR.: 13 eller 14 eller 15 med minst
- 35 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller mer sekvensidentitet til dette; og/eller
- (vi) CAR-reseptoren videre omfatter en spacer mellom transmembrandomenet og scFv-domenet, eventuelt hvor:

- 5 (a) spaceren er en polypeptid-spacer som omfatter eller består av hele eller en andel av et immunoglobulinhengsel eller en modifisert versjon derav, eventuelt et IgG4-hengsel eller en modifisert versjon derav;
- (b) spaceren er omtrent 15 aminosyrer eller mindre, og omfatter ikke et ekstracellulært CD28-område eller et ekstracellulært CD8-område; og/eller
- 10 (c) spaceren er eller er omtrent 12 aminosyrer lang.