



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3227339 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.03.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.11.10
(86)	European Application Nr.	15865633.0
(86)	European Filing Date	2015.12.04
(87)	The European Application's Publication Date	2017.10.11
(30)	Priority	2014.12.05, US, 201462088286 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
(73)	Proprietor	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10065, USA Eureka Therapeutics, Inc., 5858 Horton Street, Suite 362, Emeryville, CA 94608, USA
(72)	Inventor	BRENTJENS, Renier J., 1275 York Avenue, New York, NY 10021, USA SMITH, Eric L., 1275 York Avenue, New York, NY 10021, USA LIU, Cheng, 4 Commodore DriveD334, Emeryville, CA 94608, USA LIU, Hong, 5573 Woodview Dr., El Sorbrante, CA 94803, USA
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54)	Title	CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS TARGETING G-PROTEIN COUPLED RECEPTOR AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	EP-A1- 1 468 694 WO-A1-2014/127261 WO-A1-2014/191128 US-A1- 2014 322 183 M. SADELAIN ET AL: "The Basic Principles of Chimeric Antigen Receptor Design", CANCER DISCOVERY, vol. 3, no. 4, April 2013 (2013-04), pages 388-398, XP055287277, ISSN: 2159- 8274, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0548

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. Kimær antigenreseptor (CAR), omfattende et ekstracellulært antigenbindende domene som binder seg til en G-proteinkoblet reseptor, familie-C, gruppe 5, medlem D (GPRC5D), transmembrandomene og intracellulært domene, hvori det ekstracellulære antigenbindende domenet omfatter:

(a) tungkjedevariabel region omfattende CDR1 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:208, CDR2 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:209 og CDR3 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:210; og lettkjedevariabel region omfattende en CDR1 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:211, CDR2 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:212 og CDR3 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:213;

(b) tungkjedevariabel region omfattende CDR1 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:214, CDR2 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:215 og CDR3 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:216; og lettkjedevariabel region omfattende en CDR1 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:217, CDR2 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:218 og CDR3 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:219;

(c) tungkjedevariabel region omfattende CDR1 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:220, CDR2 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:221 og CDR3 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:222; og lettkjedevariabel region omfattende en CDR1 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:223, CDR2 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:224 og CDR3 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:225; eller

(d) tungkjedevariabel region omfattende CDR1 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:226, CDR2 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:227 og CDR3 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:228; og lettkjedevariabel region

omfattende en CDR1 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:229, CDR2 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:230 og CDR3 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:231.

- 5 2. CAR ifølge krav 1, hvori det ekstracellulære antigenbindende domenet til CAR bindes til GPRC5D med en bindingsaffinitet (K_d) på omtrent 1×10^{-9} M til omtrent 3×10^{-6} M.
- 10 3. CAR ifølge krav 1 eller krav 2, hvori det ekstracellulære antigenbindende domenet er et enkeltkjedet variabelt fragment (scFv), Fab som eventuelt krysskobles, eller $F(ab)_2$, eventuelt ett eller flere scFv, Fab og $F(ab)_2$ omfattes i et fusjonsprotein med en heterologsekvens for å danne det ekstracellulære antigenbindende domenet.
- 15 4. CAR ifølge ett eller flere av kravene 1–3, hvori det ekstracellulære antigenbindende domenet omfatter en kobling mellom den tungkjedevariable regionen og den lettkjedevariable regionen.
- 20 5. CAR ifølge hvilket som helst kravene 1–4, hvori:
- (a) den tungkjedevariable regionen omfatter aminosyresekvensen i SEQ ID NO:57, og den lettkjedevariable regionen omfatter aminosyresekvensen i SEQ ID NO:58;
- 25 (b) den tungkjedevariable regionen omfatter aminosyresekvensen i SEQ ID NO:61, og den lettkjedevariable regionen omfatter aminosyresekvensen i SEQ ID NO:62;
- (c) den tungkjedevariable regionen omfatter aminosyresekvensen i SEQ ID NO:65, og den lettkjedevariable regionen omfatter aminosyresekvensen i SEQ ID NO:66; eller
- 30 (d) den tungkjedevariable regionen omfatter aminosyresekvensen i SEQ ID NO:69, og den lettkjedevariable regionen omfatter aminosyresekvensen i SEQ ID NO:70.

6. CAR ifølge hvilket som helst av kravene 1–5, hvori det ekstracellulære antigenbindende domenet er et scFv omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:114, SEQ ID NO:115, SEQ ID NO:116 eller SEQ ID NO:117.
7. CAR ifølge hvilket som helst av kravene 1–6, hvori den tungkjedevariable regionen omfatter aminosyresekvensen i SEQ ID NO:57, og den lettkjedevariable regionen omfatter aminosyresekvensen i SEQ ID NO:58.
8. CAR ifølge hvilket som helst av kravene 1–6, hvori den tungkjedevariable regionen omfatter aminosyresekvensen i SEQ ID NO:61, og den lettkjedevariable regionen omfatter aminosyresekvensen i SEQ ID NO:62.
9. CAR ifølge hvilket som helst av kravene 1–6 hvori den tungkjedevariable regionen omfatter aminosyresekvensen i SEQ ID NO:65, og den lettkjedevariable regionen omfatter aminosyresekvensen i SEQ ID NO:66.
10. CAR ifølge hvilket som helst av kravene 1–6 hvori den tungkjedevariable regionen omfatter aminosyresekvensen i SEQ ID NO:69, og den lettkjedevariable regionen omfatter aminosyresekvensen i SEQ ID NO:70.
11. CAR ifølge hvilket som helst av kravene 1–7, hvori den tungkjedevariable regionen omfatter en CDR1 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:208, CDR2 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:209 og CDR3 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:210; og den lettkjedevariable regionen omfatter en CDR1 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:211, CDR2 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:212 og CDR3 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:213.
12. CAR ifølge hvilket som helst av kravene 1–6 og 8(b), hvori den tungkjedevariable regionen omfatter CDR1 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:214, CDR2 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:215 og

CDR3 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:216; og den
 lettkjedevariable regionen omfatter en CDR1 omfattende aminosyresekvensen i
 SEQ ID NO:217, CDR2 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:218 og
 CDR3 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:219.

5

13. CAR ifølge hvilket som helst av kravene 1–6 og 9(b), hvori den
 tungkjedevariable regionen omfatter CDR1 omfattende aminosyresekvensen i
 SEQ ID NO:220, CDR2 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:221 og
 CDR3 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:222; og den
 lettkjedevariable regionen omfatter en CDR1 omfattende aminosyresekvensen i
 SEQ ID NO:223, CDR2 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:224 og
 CDR3 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:225.

10

14. CAR ifølge hvilket som helst av kravene 1–6 og 10(b), hvori den
 tungkjedevariable regionen omfatter CDR1 omfattende aminosyresekvensen i
 SEQ ID NO:226, CDR2 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:227 og
 CDR3 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:228; og den
 lettkjedevariable regionen omfatter en CDR1 omfattende aminosyresekvensen i
 SEQ ID NO:229, CDR2 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:230 og
 CDR3 omfattende aminosyresekvensen i SEQ ID NO:231.

15

20

15. CAR ifølge hvilket som helst av kravene 1–14, hvori (a) transmembrandomenet
 omfatter CD8 polypeptid, CD28 polypeptid, CD3zeta polypeptid, CD4
 polypeptid, 4-1BB polypeptid, OX40 polypeptid, ICOS polypeptid, CTLA-4
 polypeptid, PD-1 polypeptid, LAG-3 polypeptid, 2B4 polypeptid, BTLA
 polypeptid, syntetisk peptid (ikke basert på et protein forbundet med
 immunresponsen) eller en kombinasjon derav, eventuelt hvori
 transmembrandomenet omfatter CD8 polypeptid eller CD28 polypeptid; og/eller
 (b) det intracellulære domenet omfatter CD3zeta polypeptid.

25

30

16. CAR ifølge hvilket som helst av kravene 1–15, hvori det intracellulære domenet
 videre omfatter minst én signaliseringsregion, eventuelt hvori minst én

signaliseringsregion omfatter CD28 polypeptid, 4-1BB polypeptid, OX40 polypeptid, ICOS polypeptid, DAP-10 polypeptid, PD-1 polypeptid, CTLA-4 polypeptid, LAG-3 polypeptid, 2B4 polypeptid, BTLA polypeptid, syntetisk peptid (ikke basert på et protein forbundet med immunresponsen) eller en kombinasjon derav.

17. CAR ifølge krav 15 eller krav 16, hvori den minste ene signaliseringsregionen er en ko-stimulatorisk region, eventuelt hvori den ko-stimulatoriske regionen omfatter en signaliseringsregion til CD28 polypeptid, 4-1BB polypeptid, OX40 polypeptid, ICOS polypeptid, DAP-10 polypeptid eller en kombinasjon derav.

18. CAR ifølge hvilket som helst kravene 1–17, hvori:

(a) transmembrandomenet omfattende CD28 polypeptid, det

intracellulære domenet omfatter CD3zeta polypeptid og signaleringsdomene omfattende CD28 polypeptid; eller

(b) transmembrandomenet omfattende CD8 polypeptid, og det intracellulære domenet omfatter CD3zeta polypeptid og signaleringsdomene omfattende 4-1BB polypeptid.

19. CAR ifølge hvilket som helst av kravene 1–17, hvori transmembrandomenet omfattende CD28 polypeptid, og det intracellulære domenet omfatter CD3zeta polypeptid og signaleringsdomene omfattende 4-1BB polypeptid.

20. Immunresponscelle omfattende CAR ifølge hvilket som helst av kravene 1–19.

21. Immunresponscellen ifølge krav 20, hvori immunresponscellen transduseres med CAR, og cellen eventuelt videre transduseres med (a) minst én stimulatorisk ligand slik at immunresponscellen uttrykker den minst ene ko-stimulatoriske liganden; og/eller (b) minst ett cytokin slik at immunresponscellen sekreter det minst ene cytokinet; og/eller hvori CAR uttrykkes konstitutivt på overflaten til immunresponscellen; og/eller hvori den minste ene ko-stimulatoriske liganden

velges fra gruppen bestående av 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14 og kombinasjoner derav; og/eller minst ett cytokin velges fra gruppen bestående av IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21 og kombinasjoner derav.

5

- 22.** Immunresponscellen ifølge krav 20 eller krav 21, hvori immunresponscellen velges fra gruppen bestående av T-celle, naturlig drepselle (NK-celle), human embryonal stamcelle, lymfoid progenitorcelle, T-celle prekursorcelle og pluripotent stamcelle som lymfoidceller kan differensieres fra.

10

- 23.** Immunresponscellen ifølge krav 22, hvori immunresponscellen er en T-celle, eventuelt hvori T-cellen er en cytotoksisk T-lymfocyt (CTL) eller en regulatorisk T-celle (Treg).

15

- 24.** Nukleinsyremolekyl som koder den kimære antigenreseptoren (CAR) ifølge hvilket som helst av kravene 1–19, og eventuelt hvori nukleinsyremolekylen omfatter nukleotidsekvensen i SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO:398, SEQ ID NO:399 eller SEQ ID NO:400.

20

- 25.** Vektor omfattende nukleinsyremolekylen ifølge krav 24, og eventuelt hvori vektoren er en gammaretroviral vektor.

- 26.** Vektor omfattende nukleinsyremolekylen ifølge krav 24, og eventuelt hvori vektoren er en lentiviral vektor.

25

- 27.** Vertscelle som uttrykker nukleinsyremolekylen ifølge krav 24, og eventuelt hvori vertscellen er en T-celle.

30

- 28.** Immunresponscellen ifølge hvilket som helst av kravene 20–23 til anvendelse ved reduksjon av tumorlasten hos en pasient og/eller til anvendelse for å forlenge overlevelse av en pasient med neoplasia.

29. Immunresponscellen til anvendelse ifølge krav 28, hvori tumoren og/eller neoplasien er myelomatose eller Waldenstrøms makroglobulinemi og tumoren og/eller neoplasien er eventuelt myelomatose.
- 5
30. Immunresponscellen til anvendelse ifølge krav 28 eller krav 29, hvori pasienten er et menneske.
31. *In vitro* eller *ex vivo* fremgangsmåte for å fremstille en immunresponscelle som bindes til en G-proteinkoblet reseptor, familie-C, gruppe 5, medlem D (GPRC5D), omfattende innføring av den immunresponscellen i et nukleinsyremolekyl ifølge krav 24.
- 10
32. Farmasøytisk sammensetning omfattende en effektiv mengde av immunresponscellen ifølge hvilket som helst av kravene 20–23 og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff, og den farmasøytiske sammensetningen er eventuelt til anvendelse ved behandling av en neoplasi.
- 15
33. Sett for å behandle myelomatose, omfattende immunresponscelle ifølge hvilket som helst av kravene 20–23, og eventuelt omfatter settet videre skriftlige instruksjoner for anvendelse av immunresponscellen til behandling av en pasient med neoplasi.
- 20