



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3227432 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 35/17 (2015.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 14/705 (2006.01)

C07K 14/725 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.10.11
(86)	European Application Nr.	15864826.1
(86)	European Filing Date	2015.12.04
(87)	The European Application's Publication Date	2017.10.11
(30)	Priority	2014.12.05, US, 201462088309 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	BRENT JENS, 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 Drive D334, Emeryville, CA 94608, USA
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS TARGETING B-CELL MATURATION ANTIGEN AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/066058 WO-A1-2013/072406 WO-A1-2013/154760 WO-A2-2014/089335 WO-A2-2016/090327 CARPENTER R O ET AL: "B-cell Maturation Antigen Is a Promising Target for Adoptive T-cell Therapy of Multiple Myeloma", CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 19, no. 8, 15 April 2013 (2013-04-15) , pages 2048-2060, XP002727959, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2422 [retrieved on 2013-01-23] MCKAY BROWN ET AL: "Tolerance to single, but not multiple, amino acid replacements in antibody V-H CDR2: A means of minimizing B cell wastage from somatic hypermutation?", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 156, no. 9, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 3285-3291, XP002649029, ISSN: 0022-1767 MATHIEU DONDELINGER ET AL: "Understanding the Significance and Implications of Antibody Numbering and Antigen-Binding Surface/Residue Definition", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, vol. 9, 16 October 2018 (2018-10-16), pages 1-15, XP055572450, DOI: 10.3389/fimmu.2018.02278

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), som omfatter et extracellulært antigenbindingsdomene, et transmembrandomene, og et intracellulært domene, hvori det extracellulære antigenbindingsdomenet er et enkelt-kjedet variabelt fragment (scFv) som binder til et B-celle modningsantigen (BCMA);
5
- hvori nevnte scFv omfatter en variabel region av den tunge kjeden som omfatter aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 53, og en variabel region i den lette kjeden som omfatter aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 54.
2. CAR ifølge krav 1, hvori nevnte scFv omfatter en linkersekvens mellom den variable regionen i den tunge kjeden og den variable regionen i den lette kjeden; valgfritt hvori linkeren omfatter aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 69.
10
3. CAR ifølge krav 1 eller krav 2, hvori nevnte scFv omfatter aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 85.
4. CAR ifølge ett av kravene eller 2, hvori nevnte scFv ved nevnte CAR binder til BCMA med en bindingsaffinitet (K_D) fra omtrent 1×10^{-9} M til omtrent 3×10^{-6} M, eller fra omtrent 1×10^{-9} M til omtrent 1×10^{-8} M.
15
5. CAR ifølge ett av kravene 1-4, hvori transmembrandomenet omfatter et CD8-polypeptid, et CD28-polypeptid, et CD3 ζ -polypeptid, et CD4-polypeptid, et 4-1BB polypeptid, et OX40-polypeptid, et ICOS-polypeptid, et CTLA-4-polypeptid, et PD-1-polypeptid, et LAG-3-polypeptid, et 2B4-polypeptid, et BTLA-polypeptid, et syntetisk peptid (ikke basert på et protein forbundet med immunresponsen),
20 eller en kombinasjon av samme
6. CAR ifølge ett av kravene 1-5, hvori transmembrandomenet omfatter et CD8-polypeptid eller et CD28-polypeptid.
7. CAR ifølge ett av kravene 1-6, hvori det intracellulære domenet omfatter et CD3 ζ -polypeptid.
8. CAR ifølge ett av kravene 1-7, hvori det intracellulære domenet i tillegg omfatter a) minst én signaleringsregion; valgfritt hvori nevnte minst én signaleringsregion omfatter et CD28-polypeptid, et 4-1BB-polypeptid, et OX40-polypeptid, et ICOS-polypeptid, et DAP-10-polypeptid, et PD-1-polypeptid, et CTLA-4-polypeptid, et LAG-3-polypeptid, et 2B4-polypeptid, et BTLA-polypeptid, et syntetisk peptid (ikke basert på et protein forbundet med immunresponsen), eller en kombinasjon
25 av samme; eller
30

- b) minst én signaleringsregion, hvori nevnte minst én signaleringsregion er en ko-stimulatorisk signaleringsregion; valgfritt hvori nevnte ko-stimulatoriske signaleringsregion omfatter et CD28-polypeptid, et 4-1BB-polypeptid, et OX40-polypeptid, et ICOS-polypeptid, et DAP-10-polypeptid, eller en kombinasjon av samme.
- 5 9. CAR ifølge krav 8, hvori nevnte minst én signaleringsregion eller den ko-stimulatoriske signaleringsregionen omfatter et CD28-polypeptid eller et 4-1BB-polypeptid.
10. CAR ifølge krav 8 eller krav 9, hvori transmembrandomenet omfatter et CD28-polypeptid, hvori det intracellulære domenet omfatter et CD3 ζ -polypeptid, og den ko-stimulatoriske signaleringsregionen omfatter et 4-1BB-polypeptid.
- 10 11. CAR ifølge ett av kravene 1-10, hvori nevnte CAR uttrykkes rekombinant eller uttrykkes fra en vektor.
12. CAR ifølge krav 11, hvori vektoren er en retroviral vektor, adenoviral vektor, lentiviral vektor, adeno-assosiert viral vektor, vaccinia-virusvektor, kveg-papillomvirusvektor, eller herpesvirusvektor; valgfritt hvori den retrovirale vektoren er en γ -retroviral vektor.
- 15 13. Immunresponsiv celle som omfatter nevnte CAR ifølge ett av kravene 1-12.
14. Immunresponsiv celle ifølge krav 13, hvori den immunresponsive cellen er transdusert med nevnte CAR.
15. Immunresponsiv celle ifølge krav 13 eller krav 14 hvori:
- (a) nevnte CAR uttrykkes konstitutivt på overflaten av den immunresponsive cellen;
- 20 (b) den immunresponsive cellen i tillegg transduseres med minst én ko-stimulatorisk ligand slik at den immunresponsive cellen uttrykker nevnte minst én ko-stimulatorisk ligand; valgfritt hvori nevnte minst én ko-stimulatorisk ligand er valgt fra gruppen bestående av 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14, og kombinasjoner av samme; og/eller
- (c) den immunresponsive cellen i tillegg er transdusert med minst ett cytokin slik at den
- 25 immunresponsive cellen utskiller nevnte minst ett cytokin; valgfritt hvori nevnte minst ett cytokin er valgt fra gruppen bestående av IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, og kombinasjoner av samme
16. Immunresponsiv celle ifølge ett av kravene 13-15, hvori den immunresponsive cellen er en T-celle, en Naturlig Killer (NK)-celle, en cytotoksisk T-lymfocyt (CTL), en regulatorisk T-celle, en
- 30 lymfoid progenitorcelle, og en T-celle-forløpercelle.

17. Immunresponsiv celle ifølge ett av kravene 13-16, hvori den immunresponsive cellen er en T-celle; valgfritt hvori T-cellen er en CD4⁺ T-celle eller en CD8⁺ T-celle.
18. Nukleinsyremolekyl som koder for den kimære antigenreseptoren (CAR) ifølge ett av kravene 1-12.
- 5 19. Vektor som omfatter nukleinsyremolekylet ifølge krav 18.
20. Vertscelle ekspresjon av nukleinsyremolekylet ifølge krav 18; valgfritt hvori vertscellen er en T-celle.
21. Immunresponsiv celle ifølge ett av kravene 13-17 for anvendelse i reduksjon av tumorbelastning i et subjekt og/eller for anvendelse i økning eller forlengelse av overlevelse av et subjekt med en
- 10 neoplasi.
22. Immunresponsiv celle for anvendelse ifølge krav 21, hvori tumoren eller nevnte neoplasi er valgt fra gruppen bestående av multippelt myelom, ikke-Hodgkin-Lymfom, Hodgkin-Lymfom, kronisk lymfocytisk leukemi (CLL), glioblastom, og Waldenstroms Makroglobulinemi.
23. Immunresponsiv celle for anvendelse ifølge krav 21 eller krav 22, hvori tumoren eller nevnte
- 15 neoplasi er multippelt myelom.
24. Immunresponsiv celle for anvendelse ifølge ett av kravene 21-23, hvori subjektet er et menneske; og/eller hvori den immunresponsive cellen er en T-celle.
25. Framgangsmåte for framstilling av en immunresponsiv celle som binder til BCMA, omfatter introduksjon av et nukleinsyremolekyl ifølge krav 18 inn i den immunresponsive cellen.
- 20 26. Farmasøytisk blanding som omfatter en effektiv mengde av de immunresponsive cellene ifølge ett av kravene 13-17 og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.
27. Farmasøytisk blanding ifølge krav 26, hvori de immunresponsive cellene er autologe, ikke-autologe, eller avledet *in vitro* fra manipulererte progenitor- eller stamceller.
28. Farmasøytisk blanding ifølge krav 27, hvori (i) de immunresponsive cellene er T-celler og/eller
- 25 (ii) de ikke-autologe immunresponsive cellene er allogene.
29. Farmasøytisk blanding ifølge ett av kravene 26-28, omfatter fra omtrent 10⁴ til omtrent 10¹⁰, fra omtrent 10⁵ til omtrent 10⁹, eller fra omtrent 10⁶ til omtrent 10⁸ av de immunresponsive cellene.
30. Farmasøytisk blanding ifølge ett av kravene 26-29, hvori den farmasøytiske blandingen er for anvendelse i behandling av en neoplasi; valgfritt hvori nevnte neoplasi er multippelt myelom.

31. Sett for anvendelse i behandling av en neoplasi, som omfatter de immunresponsive cellene ifølge ett av kravene 13-17; valgfritt hvori settet i tillegg omfatter skrevne instruksjoner for anvendelse av den immunresponsive cellen for behandling av et subjekt med en neoplasi.
32. Farmasøytisk blanding for anvendelse ifølge krav 30, hvori nevnte neoplasi er valgt fra gruppen
- 5 bestående av multippelt myelom, ikke-Hodgkin-Lymfom, Hodgkin-Lymfom, kronisk lymfocytisk leukemi (CLL), glioblastom, og Waldenstroms Makroglobulinemi; valgfritt hvori nevnte neoplasi er multippelt myelom.