



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3283520 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07K 16/28 (2006.01)**  
**A61K 35/17 (2015.01)**  
**A61K 39/395 (2006.01)**  
**A61P 35/00 (2006.01)**  
**C07K 19/00 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

(45) Translation Published 2020.09.21

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.05.06

(86) European Application Nr. 16714020.1

(86) European Filing Date 2016.03.30

(87) The European Application's Publication Date 2018.02.21

(30) Priority 2015.04.13, US, 201562146825 P  
2016.01.25, US, 201662286473 P  
2016.02.29, US, 201662301177 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 Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA

(72) Inventor KUO, Tracy Chia-Chien, 225 9th Avenue 307, San Mateo, CA 94401, USA  
CHAPARRO RIGGERS, Javier Fernando, 904 Peninsula Avenue, San Mateo, CA 94401, USA  
SASU, Barbra Johnson, 2125 Bryant Street 316, San Francisco, CA 94110, USA  
GALETTO, Roman, 12 Rue Ernest Cresson, 75014 Paris, Frankrike  
BOLDAJIPOUR, Bijan Andre, 860 14th Street Apt. 3, San Francisco, CA 94114, USA  
SOMMER, Cesar Adolfo, 155 N El Camino Real Apt. 31, San Mateo, CA 94401, USA  
VAN BLARCOM, Thomas John, 6415 Chelton Drive, Oakland, CA 94611, USA  
PERTEL, Thomas Charles, 29 CreekrIDGE Court, San Mateo, CA 94402, USA  
RAJPAL, Arvind, 519 Foerster Street, San Francisco, CA 94127, USA  
DUCHATEAU, Philippe, Bateau FAWEN Quai des dames, 91210 Draveil, Frankrike  
JUILLERAT, Alexandre, 38 rue de l'Amiral Mouchez, 75014 Paris, Frankrike  
VALTON, Julien, 19 rue Victor Hugo, 94220 Charenton le Pont, Frankrike

(74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

---

(54) Title **CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS TARGETING B-CELL MATURATION ANTIGEN**

(56) References

Cited: WO-A1-2014/122143, WO-A2-2014/089335, WO-A1-2013/154760, US-A1- 2013 280 280,

US-A1- 2014 161 828, WO-A1-2014/152177, WO-A1-2014/068079, WO-A2-2016/014565, WO-A1-2014/140248, WO-A1-2015/158671

"9.8.3 Automated Modeling Tools" In: Dübel et al: "Handbook of Therapeutic Antibodies - Volume 3 (2nd ed)", 2014, Wiley Blackwell, Weinheim (Germany) ISBN: 978-3-527-32937-3 page 217,

TORIKAI HIROKI ET AL: "A foundation for universal T-cell based immunotherapy: T cells engineered to express a CD19-specific chimeric-antigen-receptor and eliminate expression of endogenous TCR", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, UNITED STATES, vol. 119, no. 24, 14 June 2012 (2012-06-14), pages 5697-5705, XP002752739, ISSN: 1528-0020  
Accelrys Software, Inc: ""Abm" 0 results found", Accelrys.com Search Tool , 10 August 2018 (2018-08-10), Retrieved from the Internet: URL:<http://search.accelrys.com/solr/collection1/browse?fq=url%3A%22http%3A%2F%2Faccelrys.com%22&q=Abm&btnG=Search> [retrieved on 2018-08-10]

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. B-cellemodningsantigen (BCMA) spesifikk kimærisk antigenreseptor (CAR) omfattende et ekstracellulært ligandbindende domene, et første transmembran-domene og et intracellulært signaleringsdomene, hvori det ekstracellulære domenet omfatter et enkeltkjede-Fv-fragment (scFv) omfattende:

(a) en tungkjedevariabel (VH) region omfattende en VH-komplementær bestemmelsesregion 1 (VH CDR1), en VH-komplementær bestemmelsesregion 2 (VH CDR2), og en VH-komplementær bestemmelsesregion 3 (VH CDR3), hvori VH CDR1 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 150, 151 eller 152; VH CDR2 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 153 eller 154; og VH CDR3 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 155; og

en lett-kjedevariabel (VL) region omfattende en VL-komplementær bestemmelsesregion 1 (VL CDR1), en VL-komplementær bestemmelsesregion 2 (VL CDR2), og en VL-komplementær bestemmelsesregion 3 (VL CDR3), hvori VL CDR1 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 209; VL CDR2 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 221; og VL CDR3 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 222;

(b) en VH-region omfattende en VH CDR1, en VH CDR2 og en VH CDR3, hvori VH CDR1 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 150, 151 eller 152; VH CDR2 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 187 eller 188; og VH CDR3 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 155; og

en VL-region omfattende en VL CDR1, en VL CDR2 og en VL CDR3, hvori VL CDR1 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 249; VL CDR2 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 221; og VL CDR3 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 225;

(c) en VH-region omfattende en VH CDR1, en VH CDR2 og en VH CDR3, hvori VH CDR1 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 150, 151 eller 152; VH CDR2 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 165 eller 166; og VH CDR3 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 155; og

en VL-region omfattende en VL CDR1, en VL CDR2 og en VL CDR3, hvori VL CDR1 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 226; VL CDR2 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 221; og VL CDR3 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 227;

(d) en VH-region omfattende en VH CDR1, en VH CDR2 og en VH CDR3, hvori VH CDR1 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 151, 156 eller 157; VH CDR2 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 159 eller 162; og VH CDR3 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 161; og

en VL-region omfattende en VL CDR1, en VL CDR2 og en VL CDR3, hvori VL CDR1 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 251; VL CDR2 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 252; og VL CDR3 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 253;

(e) en VH-region omfattende en VH CDR1, en VH CDR2 og en VH CDR3, hvori VH CDR1 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 151, 156 eller 157; VH CDR2 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 190 eller 191; og VH CDR3 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 161; og

en VL-region omfattende en VL CDR1, en VL CDR2 og en VL CDR3, hvori VL CDR1 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 262; VL CDR2 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 252; og VL CDR3 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 263;

(f) en VH-region omfattende en VH CDR1, en VH CDR2 og en VH CDR3, hvori VH CDR1 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 150, 151 eller 152; VH CDR2 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 154 eller 169; og VH CDR3 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 155; og

en VL-region omfattende en VL CDR1, en VL CDR2 og en VL CDR3, hvori VL CDR1 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 271; VL CDR2 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 221; og VL CDR3 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 272;

(g) en VH-region omfattende en VH CDR1, en VH CDR2 og en VH CDR3, hvori VH CDR1 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 129, 130 eller 131; VH CDR2 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 139 eller 140; og VH CDR3 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 134; og

en VL-region omfattende en VL CDR1, en VL CDR2 og en VL CDR3, hvori VL CDR1 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 217; VL CDR2 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 210; og VL CDR3 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 216; eller

(h) en VH-region omfattende en VH CDR1, en VH CDR2 og en VH CDR3, hvori VH CDR1 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 151, 156 eller 157; VH CDR2 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 158 eller 159; og VH CDR3 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 155; og

en VL-region omfattende en VL CDR1, en VL CDR2 og en VL CDR3, hvori VL CDR1 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 209; VL CDR2 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 221; og VL CDR3 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 225.

2. Den BCMA-spesifikke CAR-en ifølge krav 1, hvori VH-regionen omfatter en VH CDR1

omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 150, 151 eller 152; en VH CDR2 omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 153 eller 154; og en VH CDR3 omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 155; og en lettkjedevariabel region (VL) omfattende de følgende CDR-ene: en VL CDR1 omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 209; en  
5 VL CDR2 omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 221; og en VL CDR3 omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 222.

3. Den BCMA-spesifikke CAR-en ifølge krav 1, hvori VH-regionen omfatter en VH CDR1 omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 151, 156 eller 157; en VH CDR2 omfattende  
10 aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 158 eller 159; og en VH CDR3 omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 155; og en lettkjedevariabel region (VL) omfattende de følgende CDR-ene: en VL CDR1 omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 209; en VL CDR2 omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 221; og en VL CDR3 omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 225.

15  
4. Den BCMA-spesifikke CAR-en ifølge krav 1, hvori VH-regionen omfatter aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 112 og VL-regionen omfatter aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 38.

20 5. Den BCMA-spesifikke CAR-en ifølge krav 1, hvori VH-regionen omfatter aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 33 og VL-regionen omfatter aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 34.

6. Den BCMA-spesifikke CAR-en ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori:  
25 (a) det intracellulære signaleringsdomenet omfatter et CD3 $\zeta$ -signaleringsdomene og/eller et 4-1BB-domene; og/eller  
(b) det første transmembran-domenet omfatter et CD8 $\alpha$ -kjedetransmembran-domene; og/eller  
(c) det ekstracellulære ligandbindende domenet/domenene, det første transmembran-  
30 domenet og ett eller flere intracellulære signaleringsdomener er på et enkelt polypeptid.

7. Den BCMA-spesifikke CAR-en ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, videre omfattende:

(a) et andre intracellulært signaleringsdomene; eventuelt omfatter det andre

intracellulære signaleringsdomenet et 4-1BB-domene; og/eller

(b) et stilkdomene mellom det ekstracellulære ligandbindende domenet og det første transmembran-domenet; eventuelt velges stilkdomenet fra gruppen som består av: et humant CD8 $\alpha$ -hengsel, et IgG1-hengsel og et Fc $\gamma$ RIII $\alpha$ -hengsel; og/eller

5 (c) en CD20-epitop; eventuelt omfatter CD20-epitopen aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 397 eller SEQ ID NO: 398; og eventuelt omfatter den BCMA-spesifikke CAR-en aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 396; og/eller

(d) et annet ekstracellulært ligandbindende domene som ikke er spesifikt for BCMA.

10 **8.** Polynukleotid omfattende en nukleinsyresekvens som koder for den BCMA-spesifikke CAR-en ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7.

**9.** Ekspresjonsvektor omfattende polynukleotidet ifølge krav 8.

15 **10.** Konstruert immuncelle som ved sin celleoverflatemembran uttrykker en BCMA-spesifikk CAR ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7.

**11.** Den konstruerte immuncellen ifølge krav 10,

(a) videre omfattende en annen CAR som ikke er spesifikk for BCMA; og/eller

20 (b) videre omfattende et polynukleotid som koder for et selvmordspolypeptid; og/eller

(c) videre omfattende en forstyrrelse av ett eller flere endogene gener, hvori det endogene genet koder for TCR $\alpha$ , TCR $\beta$ , CD52, glukokortikoidreseptor (GR), deoksycytidinkinase (dCK) eller et immunkontrollpunktprotein så som for eksempel programmert død-1 (PD-1); og/eller

(d) hvori immuncellen oppnås fra en frisk donor.

25 **12.** Den konstruerte immuncellen ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 11 for anvendelse som et medikament.

30 **13.** Den konstruerte immuncellen for anvendelse ifølge krav 12, hvori medikamentet er til anvendelse i behandling av en B-cellerelatert kreft valgt fra gruppen som består av multippelt myelom, ondartet plasmacelleneoplasma, Hodgkins lymfom, nodulært lymfocyttrikt Hodgkins lymfom, Kahlers sykdom og myelomatose, plasmacelleleukemi, plasmacytom, prolymfocytisk B-celleleukemi, hårcelleleukemi, B-cellebasert non-Hodgkins lymfom (NHL), akutt myeloid leukemi (AML), kronisk lymfocytisk leukemi (CLL), akutt lymfocytisk leukemi (ALL), kronisk

myeloid leukemi (CML), follikulært lymfom, marginalsonelymfom, mantelcellelymfom, storcellet lymfom, B-lymfoblastisk forløperlymfom, myeloid leukemi, diffust storcellet B-cellelymfom, lymfom som involverer slimhinneassosiert lymfatisk vev, småcellet lymfocytisk lymfom, Burkitts lymfom, primært mediastinalt (tymisk) storcellet B-cellelymfom, 5 lymfoplasmatisk lymfom, Waldenströms makroglobulinemi, nodal marginalsone B-cellelymfom, splenisk marginalsonelymfom, intravaskulært storcellet B-cellelymfom, primært effusjonslymfom, lymfomatoid granulomatose, T-celle-/histiocyttrik storcellet B-cellelymfom, primært CNS-lymfom, primær kutan diffus storcellet B-cellelymfom (beintype), EBV-positivt diffust storcellet B-cellelymfom hos eldre, diffust storcellet B-cellelymfom assosiert med 10 betennelse, ALK-positivt storcellet B-cellelymfom, plasmablastisk lymfom, storcellet B-cellelymfom som oppstår ved HHV8-assosiert multisentrisk Castlemans sykdom, B-cellelymfom uklassifisert med funksjoner mellom diffus storcellet B-cellelymfom og Burkitts lymfom, B-cellelymfom uklassifisert med funksjoner mellom diffus storcellet B-cellelymfom og klassisk Hodgkins lymfom og annet B-cellerelatert lymfom.

15

**14.** Farmasøytisk sammensetning omfattende den konstruerte immuncellen ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 11.

20

**15.** Den konstruerte immuncellen ifølge krav 10 til 11 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 14, for anvendelse i inhibering av tumorvekst eller progresjon hos et individ som har ondartede celler som uttrykker BCMA, inhiberer metastase av ondartede celler som uttrykker BCMA hos et individ, eller induserer tumorregresjon hos et individ som har ondartede celler som uttrykker BCMA; eventuelt hvori anvendelsen videre omfatter å administrere en nukleosidanalogue terapi, fludarabin eller clofarabin til individet.

25

**16.** *In vitro*-fremgangsmåte for konstruksjon av en immuncelle som uttrykker en BCMA-spesifikk CAR, omfattende:

a. å tilveiebringe en immuncelle;

b. å innføre i cellen minst ett polynukleotid som koder for BCMA-spesifikk CAR ifølge

30 et hvilket som helst av kravene 1 til 7; og

c. eventuelt å innføre i cellen minst ett polynukleotid som koder for en CAR som ikke er spesifikk for BCMA.

**17.** Den BCMA-spesifikke CAR-en ifølge krav 1, hvori den BCMA-spesifikke CAR-en

omfatter aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 344.

- 18.** Den BCMA-spesifikke CAR-en ifølge krav 17, videre omfattende en CD20-epitop.
- 5 **19.** Den BCMA-spesifikke CAR-en ifølge krav 18, hvori CD20-epitopen omfatter aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 397 eller SEQ ID NO: 398.