



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3703750 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 14/725 (2006.01)

A61K 35/17 (2015.01)

A61P 39/02 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.03.17	
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.12.04	
(86)	European Application Nr.	18815386.0	
(86)	European Filing Date	2018.11.01	
(87)	The European Application's Publication Date	2020.09.09	
(30)	Priority	2017.11.01, US, 201762580439 P 2017.11.01, US, 201762580445 P 2017.11.07, US, 201762582932 P 2017.11.07, US, 201762582938 P 2017.12.08, US, 201762596763 P	2017.12.08, US, 201762596765 P 2018.01.08, US, 201862614960 P 2018.01.08, US, 201862614963 P 2018.05.01, US, 201862665442 P 2018.05.01, US, 201862665447 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 Avenue North, Suite 1200, Seattle, WA 98109, USA Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10065, USA	
(72)	Inventor	SATHER, Blythe D., 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA SMITH, Eric L., 1275 York Avenue, New York New York 10065, USA AMIN, Rupesh, 400 Dexter Avenue N. Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA CHEN, Aye, 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA HARRINGTON, Kimberly, 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA HAUSKINS, Collin, 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA HESS, Erik, 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA DE IMUS, Cyr, 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA JONES, Jon, 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA OLSHEFSKY, Audrey, 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA PONKO, Stefan, 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA SALMON, Ruth, 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA TAREEN, Semih, 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA WU, Rebecca, 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA CHEN, Yan, 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA STIRNER, Mariana Cota, 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA	

SHAMAH, Steven M., 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA
 DUTTA-SIMMONS, Jui, 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA
 WORKS, Melissa, 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA
 PAZMANY, Csaba, 400 Dexter Avenue N Suite 1200, Seattle Washington 98109, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

-
- (54) Title **CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES**
- (56) References
 Cited: WO-A1-2016/090320, WO-A1-2018/197675, WO-A1-2015/158671, WO-A1-2018/204427, WO-A1-2017/087547,
 M. HUDECEK ET AL: "The Nonsignaling Extracellular Spacer Domain of Chimeric Antigen Receptors Is Decisive for In Vivo Antitumor Activity", CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH, vol. 3, no. 2, 11 September 2014 (2014-09-11), pages 125 - 135, XP055177300, ISSN: 2326-6066, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0127
 ALI S.A.: "T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma", BLOOD, vol. 239, no. 13, 29 September 2016 (2016-09-29), pages 1688 - 1700, XP002788936
 Y. KAPUSTIN ET AL: "Cryptic splice sites and split genes", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 39, no. 14, 1 August 2011 (2011-08-01), pages 5837 - 5844, XP055037079, ISSN: 0305-1048, DOI: 10.1093/nar/gkr203
 HARRINGTON K ET AL: "Development of JCARH125: Optimization of a Fully Human Anti-Bcma CAR for Use in the Treatment of Multiple Myeloma", BLOOD, vol. 130, no. S1, 7 December 2017 (2017-12-07), XP002795011

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. Et polynukleotid som koder for en kimær antigenreseptor (CAR), hvor:
 - (i) CAR-en omfatter: (a) et ekstracellulært antigen-bindende domene som

5 spesifikt gjenkjenner B-cellemodningsantigen (BCMA); (b) en spacer på minst 125 aminosyrer i lengde;
 - (c) et transmembran-domene; og (d) en intracellulær signalregion; og
 - (ii) nukleinsyren sekvens som koder for spaceren omfatter minst ett modifisert spleisedonor- og/eller spleiseakseptorsete, hvor det modifiserte

10 spleisedonor- og/eller akseptorsetet omfatter én eller flere nukleotidmodifikasjoner som svarer til et referanse spleisedonor- og/eller akseptorsete inneholdt i sekvensen angitt i SEKV ID NR:621; hvor:

det modifiserte spleisedonorsetet er angitt i agtctaaatacggac (SEKV ID NR:661), tcaactggatatgtgg (SEKV ID NR:662), accatctccaaggcc (SEKV ID NR:663) og/eller gccccaggtttacac (SEKV ID NR:664); og/eller

15 det modifiserte spleiseakseptorsetet er angitt i

cagtttcttctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa (SEKV ID NR:672),

gggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcagaggccctgc (SEKV ID NR: 673) og/eller

cgcttctgtccttctgtcccgctcctctgttgccggacct (SEKV ID NR:766).
2. Polynukleotidet ifølge krav 1, hvor det modifiserte spleisedonorsetet er angitt i SEKV ID NR:662 og/eller det modifiserte spleiseakseptorsetet er angitt i SEKV ID NR: 672.
- 25 3. Polynukleotidet ifølge krav 1 eller 2, hvor etter ekspresjon av polynukleotidet i en human celle viser RNA-et fra polynukleotidet:
 - (a) minst 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, eller 95 % RNA homogenitet; og/eller
 - (b) redusert heterogenitet sammenlignet med heterogeniteten av mRNA-

30 et transkribert fra et referanse polynukleotid, hvor nevnte referanse polynukleotid koder for den samme aminosyresekvensen som polynukleotidet, hvor referanse polynukleotidet er forskjellig ved nærværet av ett eller flere spleisedonorseter og/eller ett eller flere spleiseakseptorseter

i nukleinsyren som koder for spaceren og/eller omfatter ett eller flere nukleotidmodifikasjoner sammenlignet med polynukleotidet og/eller omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:621.

- 5 **4.** Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av krav 1-3, hvor den kodede spaceren omfatter en sekvens av en hengselregion, en CH_2 -region og en CH_3 -region.

- 10 **5.** Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av krav 1-4, hvor den kodede spaceren er eller omfatter (i) sekvensen angitt i SEKV ID NR: 649; (ii) en funksjonell variant med SEKV ID NR:649 som har minst 95 %, 96 %, 97 %, 98 % eller 99 % sekvensidentitet med SEKV ID NR:649; eller (iii) en sammenhengende del av (i) eller (ii) som er minst 125 aminosyrer i lengde.

- 15 **6.** Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av krav 1-5, hvor spaceren er kodet av nukleotidsekvensen angitt i SEKV ID NR:622.

- 20 **7.** Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av krav 1-6, hvor polynukleotidet er kodon- optimalisert for ekspresjon i en human celle.

- 8.** Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av krav 1-7, hvor det kodende antigenbindende domenet er et antistoff-fragment som omfatter en variabel tung kjede (V_H)-region og en variabel lett kjede (V_L)-region.

- 25 **9.** Polynukleotidet ifølge krav 8, hvor:

V_H -regionen og V_L -regionene omfatter aminosyresekvensen angitt i henholdsvis SEKV ID NR:617 og 618, eller en sekvens av aminosyrer som har minst 90 % identitet med henholdsvis SEKV ID NR:617 og 618; eller

V_H -regionen og V_L -regionene omfatter aminosyresekvensen angitt i henholdsvis SEKV ID NR:256 og 267, eller en sekvens av aminosyrer som har minst 90 % identitet med henholdsvis SEKV ID NR:256 og 267; eller
- 30

V_H-regionen og V_L-regionene omfatter aminosyresekvensen angitt i henholdsvis SEKV ID NR:519 og 535, eller en sekvens av aminosyrer som har minst 90 % identitet med henholdsvis SEKV ID NR:519 og 535; eller V_H-regionen og V_L-regionene omfatter aminosyresekvensen angitt i henholdsvis SEKV ID NR:115 og 536, eller en sekvens av aminosyrer som har minst 90 % identitet med henholdsvis SEKV ID NR:115 og 536; eller V_H-regionen og V_L-regionene omfatter aminosyresekvensen angitt i henholdsvis SEKV ID NR:609 og 610, eller en sekvens av aminosyrer som har minst 90 % identitet med henholdsvis SEKV ID NR:609 og 610.

10

10. Polynukleotidet ifølge krav 8 eller 9, hvor:

V_H-regionen omfatter en CDR-H1, CDR-H2, og CDR-H3 som omfatter aminosyresekvensen med henholdsvis SEKV ID NR:593, 594, og 595, og V_L-regionen omfatter en CDR- L1, CDR-L2, og CDR-L3 som omfatter aminosyresekvensen med henholdsvis SEKV ID NR:601, 602, og 603, eller V_H-regionen omfatter en CDR-H1, CDR-H2, og CDR-H3 som omfatter aminosyresekvensen med henholdsvis SEKV ID NR:2, 5, og 157, og V_L-regionen omfatter en CDR-L1, CDR-L2, og CDR-L3 som omfatter aminosyresekvensen med henholdsvis SEKV ID NR: 178, 183, og 194; eller V_H-regionen omfatter en CDR-H1, CDR-H2, og CDR-H3 som omfatter aminosyresekvensen med henholdsvis SEKV ID NR: 1, 4, og 7, og V_L-regionen omfatter en CDR-L1, CDR-L2, og CDR-L3 som omfatter aminosyresekvensen med henholdsvis SEKV ID NR:380, 400, og 416; eller V_H-regionen omfatter en CDR-H1, CDR-H2, og CDR-H3 som omfatter aminosyresekvensen med henholdsvis SEKV ID NR:2, 5, og 10, og V_L-regionen omfatter en CDR-L1, CDR-L2, og CDR-L3 som omfatter aminosyresekvensen med henholdsvis SEKV ID NR:33, 43, og 421; eller V_H-regionen omfatter en CDR-H1, CDR-H2, og CDR-H3 som omfatter aminosyresekvensen med henholdsvis SEKV ID NR:507, 513, og 517, og V_L-regionen omfatter en CDR- L1, CDR-L2, og CDR-L3 som omfatter aminosyresekvensen med henholdsvis SEKV ID NR:589, 590, og 591.

11. Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av krav 8-10, hvor:

- V_H-regionen er eller omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV ID NR: 617; og V_L-regionen er eller omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV ID NR:618;
- 5 V_H-regionen er eller omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV ID NR: 256; og V_L-regionen er eller omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV ID NR:267;
- V_H-regionen er eller omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV ID NR: 519; og V_L-regionen er eller omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV ID NR:535;
- 10 V_H-regionen er eller omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV ID NR: 115; og V_L-regionen er eller omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV ID NR:536; eller
- V_H-regionen er eller omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV ID NR: 609; og V_L-regionen er eller omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV ID NR:610.
- 15

12. Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av krav 8-11, hvor fragmentet omfatter en scFv.

- 20 **13.** Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av krav 8-12, hvor V_H-regionen er amino- terminal til V_L-regionen eller V_H-regionen er karboksy-terminal til V_L-regionen.

14. Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av krav 8-13, hvor:

- 25 (a) det antigen-bindende domenet omfatter aminosyresekvensen valgt fra en hvilken som helst av SEKV ID NR: 478, 278, 559, 560, eller 442 eller en aminosyresekvens som har minst 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, eller 99 % sekvensidentitet med aminosyresekvensen valgt fra en hvilken som helst av SEKV ID NR: 478, 278, 559, 560, eller 442; og/eller
- 30 (b) nukleinsyren som koder for det antigen-bindende domenet omfatter sekvensen av nukleotider angitt i hvilken som helst av SEKV ID NR: 460, 440, 715, 717 eller 719.

15. Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av krav 1-14, hvor den intracellulære signalregionen omfatter et aktiverende cytoplasmatisk signaldomene, hvor det aktiverende cytoplasmatisk signaldomenet er i stand til å indusere et primært
5 aktiveringssignal i en T-celle, er en T-cellereseptor (TCR)-komponent og/eller omfatter et immunreseptor-tyrosinbasert aktiveringsmotiv (ITAM).

16. Polynukleotidet ifølge krav 15, hvor det aktiverende cytoplasmatisk signaldomenet er eller omfatter et cytoplasmatisk signaldomene av en CD3-zeta
10 (CD3ζ)-kjede eller en funksjonell variant eller signaldel derav.

17. Polynukleotidet ifølge krav 16, hvor:

(a) det cytoplasmatiske signaldomene er eller omfatter sekvensen angitt i
SEKV ID NR:628 eller en sekvens av aminosyrer som har minst 90 %
15 sekvensidentitet med SEKV ID NR:628, og/eller

(b) nukleinsyren som koder for det cytoplasmatiske signaldomene er eller omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:627 eller er en kodon-optimalisert sekvens og/eller degenerert sekvens derav, og/eller

(c) nukleinsyren som koder for det cytoplasmatiske signaldomene er eller
20 omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:652.

18. Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av krav 15-17, hvor den intracellulære signalregionen videre omfatter en ko-stimulerende signalregion.

19. Polynukleotidet ifølge krav 18, hvor den ko-stimulerende signalregionen omfatter et intracellulært signaldomene av en CD28, en 4-1BB eller en ICOS eller en signaldel derav.
25

20. Polynukleotidet ifølge krav 19, hvor:

(a) den ko-stimulerende signalregionen er eller omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:626 eller en sekvens av aminosyrer som viser minst 90 % sekvensidentitet med sekvensen angitt i SEKV ID NR: 626, og/eller
30

- (b) nukleinsyren som koder for den ko-stimulerende regionen er eller omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:625 eller er en kodon-optimalisert sekvens og/eller degenerert sekvens derav, og/eller
- (c) nukleinsyren som koder for den ko-stimulerende signalregionen omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:681, og/eller
- (d) den intracellulære signalregionen omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:628 eller en sekvens av aminosyrer som har minst 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, eller 99 % sekvensidentitet med SEKV ID NR:628 og sekvensen angitt i SEKV ID NR:626 eller en sekvens av aminosyrer som viser minst 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, eller 99 % sekvensidentitet med sekvensen angitt i SEKV ID NR: 626, og/eller
- (e) den intracellulære signalregionen er eller omfatter sekvensene angitt i SEKV ID NR:628 og SEKV ID NR:626.
- 21.** Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av krav 1-20, hvor transmembrandomenet er eller omfatter et transmembrandomene fra CD4, CD28, eller CD8.
- 22.** Polynukleotidet ifølge krav 21, hvor:
- (a) transmembrandomenet er humant eller er fra et humant protein, og/eller
- (b) transmembrandomenet er eller omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:624 eller en sekvens av aminosyrer som viser minst 90 % sekvensidentitet med SEKV ID NR:624, og/eller
- (c) nukleinsyren som koder for transmembrandomenet er eller omfatter sekvensen angitt i SEKV ID NR:623 eller er en kodon-optimalisert sekvens og/eller degenerert sekvens derav.
- 23.** Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av krav 1-22, hvor polynukleotidet videre koder for en avkortet reseptor.
- 24.** Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av krav 1-23, hvor polynukleotidet omfatter sekvensen angitt i hvilken som helst av SEKV ID NR: 751-756 eller en

sekvens som viser minst 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, eller 99 % sekvensidentitet med sekvensen angitt i hvilken som helst av SEKV ID NR: 751-756 og den kodede reseptoren beholder funksjonen med å binde til BCMA og beholder den reduserte RNA-heterogeniteten.

25. En vektor som omfatter polynukleotidet ifølge hvilket som helst av krav 1-24.

10 **26.** Vektoren ifølge krav 25, hvor vektoren er en virusvektor, eventuelt en retrovirusvektor eller en lentivirusvektor.

27. En konstruerte celle, som omfatter polynukleotidet ifølge hvilket som helst av krav 1-24 eller vektoren ifølge krav 25 eller 26.

15

28. Den konstruerte cellen ifølge krav 27, hvor cellen er en immuncelle, eventuelt hvor:

(a) immuncellen er en primærcele hentet fra et individ, og/eller

(b) immuncellen er en NK-celle eller en T-celle.

20

29. En sammensetning som omfatter polynukleotidet ifølge hvilket som helst av krav 1-24 eller vektoren ifølge krav 25 eller 26, eller den konstruerte cellen ifølge krav 27 eller 28.

25 **30.** Den konstruerte cellen ifølge krav 27 eller 28 eller sammensetningen ifølge krav 29, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling.

31. Den konstruerte cellen ifølge krav 27 eller 28 eller sammensetningen ifølge krav 29, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en sykdom eller
30 forstyrrelse assosiert med ekspresjon av B-cellemodningsantigen (BCMA).

- 32.** Den konstruerte cellen eller sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 31, hvor sykdommen eller forstyrrelsen assosiert med ekspresjon av B-cellemodningsantigen (BCMA) er multippelt myelom (MM).
- 5 **33.** Den konstruerte cellen eller sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 31 eller 32, hvor dosen av konstruerte T-celler omfatter mellom ved eller rundt 1×10^7 CAR-uttrykkende T-celler og ved eller rundt 2×10^9 CAR-uttrykkende T-celler.
- 10 **34.** Den konstruerte cellen eller sammensetningen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av krav 31-33, hvor:
- (a) før administreringen, har individet mottatt en lymfodepletteringsterapi som omfatter administreringen av fludarabin ved eller rundt $20\text{--}40 \text{ mg/m}^2$ kroppsoverflateareal av individet, daglig, i 2-4 dager, og/eller
- 15 syklofosfamid ved eller rundt $200\text{--}400 \text{ mg/m}^2$ kroppsoverflateareal av individet, i 2-4 dager, og/eller
- (b) individet har mottatt en lymfodepletteringsterapi som omfatter administreringen av fludarabin ved eller rundt 30 mg/m^2 kroppsoverflateareal av individet, daglig, og syklofosfamid ved eller rundt 300
- 20 mg/m^2 kroppsoverflateareal av individet, daglig, i 3 dager.
- 35.** De konstruerte cellene eller sammensetningen for anvendelsen ifølge hvilket som helst av krav 31-34, hvor ved eller før administreringen av dosen av celler, individet har mottatt tre eller flere tidligere behandlinger for sykdommen eller
- 25 forstyrrelsen.
- 36.** De konstruerte cellene eller sammensetningen for anvendelsen ifølge hvilket som helst av krav 31-35, hvor:
- (a) ved tidspunktet for administreringen av dosen av celler, og/eller ved
- 30 tidspunktet for lymfodepleterende kjemoterapi eller leukaferese, har individet ikke hatt aktiv eller historie med plasmacelleleukemi (PCL), og/eller

(b) ved tidspunktet for administreringen av dosen av celler har individet utviklet sekundær plasmacelleleukemi (PCL), og/eller

(c) ved tidspunktet for administrering, individet:

- 5 (i) har tilbakefall eller vært refraktær etter minst 3 eller minst 4 tidligere behandlinger for multippelt myelom; og/eller
- (ii) er et voksent individ eller er 25 eller 35 år gammel eller eldre; og/eller
- (iii) har en tid fra diagnose av multippelt myelom på omtrent 4 år eller mellom 2 og 15 eller 2 og 12 år; og/eller
- 10 (iv) har mottatt rundt 10 eller mellom 3 og 15 eller mellom 4 og 15 tidligere regimer for multippelt myelom; og/eller
- (v) har vært refraktær til eller ikke respondert på bortezomib, carfilzomib, lenalidomide, pomalidomid og/eller et anti-CD38 monoklonalt antistoff; og/eller
- 15 (vi) har tidligere hatt autolog stamcelletransplantasjon eller har ikke tidligere hatt autolog stamcelletransplantasjon; og/eller
- (vii) har IMWG høyrisiko cytogenetikk.