



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20230457 T1

HR P20230457 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C12N 15/62 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 21.07.2023.

(21) Broj predmeta: P20230457T

(22) Datum podnošenja : 14.04.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2017027778
Datum podnošenja međunarodne prijave: 14.04.2017.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 17737079.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 14.04.2017.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2017181119
Datum međunarodne objave: 19.10.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3443096 A2
Datum objave europske prijave patenta: 20.02.2019.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3443096 B1
Datum objave europskog patenta: 01.03.2023.

(31) Broj prve prijave: 201662322931 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 15.04.2016. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201762481094 P 03.04.2017. US

(73) Nositelji patenta:

Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH
The Trustees of The University of Pennsylvania, 3600 Civic Center
Boulevard, 9th Floor, Philadelphia, PA 19104, US

(72) Izumitelji:

Andrei Golosov, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc., 100
Technology Square, Cambridge, MA 02139, US
Carla Guimaraes, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc., 100
Technology Square, Cambridge, MA 02139, US
Gregory Motz, 83 Greene St., Quincy, MA 02170, US
Michael Milone, 314 Surrey Road, Cherry Hill, NJ 08002, US
Christoph T. Ellebrecht, 415 S. 13th Street, Philadelphia, PA 19147, US
Aimee S. Payne, 536 Hamilton Road, Merion Station, PA 19066, US

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

**PRIPRAVCI I POSTUPCI ZA SELEKTIVNU EKSPRESIJU KIMERNIH ANTIGENSKIH
RECEPTORA**

HR P20230457 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Fuzijski protein, koji se sastoji od dvije proteinske domene odvojene mjestom cijepanja heterologne proteaze, pri čemu je prva od navedenih proteinskih domena degradacijska domena, a druga od navedenih proteinskih domena je kimerni antigenski receptor (CAR), pri čemu degradacijska domena ima prvo stanje povezano s prvom razinom površinske ekspresije fuzijskog proteina i drugo stanje povezano s drugom razinom površinske ekspresije fuzijskog proteina, pri čemu je druga razina povećana, npr. za najmanje 2, 3, 4, 5, 10, 20 ili 30 puta više od prve razine u prisutnosti stabilizacijskog spoja, nadalje pri čemu je degradacijska domena odabrana između domene estrogenskog receptora (ER), domene FKB proteina (FKBP) ili domene dihidrofolat reduktaze (DHFR).
2. Fuzijski protein prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što:
 - (i) degradacijska domena od estrogenskog receptora (ER) sadrži aminokiselinsku sekvencu koja je najmanje 90, 95, 97, 98, 99, ili 100% istovjetna s bilo kojom od SEQ ID NOs: 58 ili 121;
 - (ii) degradacijska domena od FKB proteina (FKBP) sadrži aminokiselinsku sekvencu koja je najmanje 90, 95, 97, 98, 99, ili 100% istovjetna sa SEQ ID NO: 56; ili
 - (iii) degradacijska domena od dihidrofolat reduktaze (DHFR) sadrži aminokiselinsku sekvencu koja je najmanje 90, 95, 97, 98, 99, ili 100% istovjetna sa SEQ ID NO: 57.
3. Fuzijski protein prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, naznačen time što je stabilizacijski spoj:
 - (i) odabran iz skupine koja sadrži Bazedoksifen i 4-hidroksi tamoksifen (4-OHT) kada fuzijski protein sadrži degradacijsku domenu izvedenu iz estrogenskog receptora; ili
 - (ii) Shield-1 kada fuzijski protein sadrži degradacijsku domenu izvedenu iz FKB proteina.
4. Fuzijski protein prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, naznačen time što mjesto cijepanja:
 - (i) cijepa unutarstanična proteaza sisavaca, po izboru pri čemu je navedeno mjesto cijepanja cijepano proteazom odabranom iz skupine koju čine furin, PCSK1, PCSK5, PCSK6, PCSK7, katepsin B, Granzim B, Faktor XA, enterokinaza, genaza, sortaza, precizna proteaza, trombin, TEV proteaza i elastaza 1, mjesto cijepanja furina npr. je odabrano iz skupine koju čine RTKR (SEQ ID NO: 123); GTGAEDPRPSRKRRSLGDIVG (SEQ ID NO: 125); GTGAEDPRPSRKRR (SEQ ID NO: 127); LQWLEQQVAKRRTKR (SEQ ID NO: 129); GTGAEDPRPSRKRRSLGG (SEQ ID NO: 131); GTGAEDPRPSRKRRSLG (SEQ ID NO: 133); SLNLTESHNSRKKR (SEQ ID NO: 135); i CKINGYPKRGKR (SEQ ID NO: 137); i/ili
 - (ii) sadrži polipeptid koji ima motiv cijepanja odabran iz skupine koju čine RX(K/R)R konsenzusni motiv, RXXX[KR]R konsenzusni motiv, RRX konsenzusni motiv, I-E-P-D-X konsenzusni motiv (SEQ ID NO: 35), Glu/Asp-Gly-Arg, Asp-Asp-Asp-Asp-Lys (SEQ ID NO: 36), Pro-Gly-Ala-Ala-His-Tyr (SEQ ID NO: 37), LPXTG/A konsenzusni motiv, Leu-Glu-Val-Phe-Gln-Gly-Pro (SEQ ID NO: 38), Leu-Val-Pro-Arg-Gly-Ser (SEQ ID NO: 40), E-N-L-Y-F-Q-G (SEQ ID NO: 41), i [AGSV]-x (SEQ ID NO: 42).
5. Fuzijski protein prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, naznačen time što mjesto cijepanja cijepa izvanstanična proteaza sisavaca, izborno pri čemu:
 - (i) navedena izvanstanična proteaza sisavaca je odabrana iz skupine koju čine faktor XA, enterokinaza, genaza, sortaza, precizna proteaza, trombin i elastaza 1; ili
 - (ii) navedeno mjesto cijepanja sadrži polipeptid koji ima aminokiselinsku sekvencu odabranu iz skupine koju čine Glu/Asp-Gly-Arg, Asp-Asp-Asp-Asp-Lys (SEQ ID NO: 36), Pro-Gly-Ala-Ala-His-Tyr (SEQ ID NO: 37), LPXTG/A konsenzusni motiv, Leu-Glu-Val-Phe-Gln-Gly-Pro (SEQ ID NO: 38), Leu-Val-Pro-Arg-Gly-Ser (SEQ ID NO: 40), E-N-L-Y-F-Q-G (SEQ ID NO: 41), i [AGSV]-x (SEQ ID NO: 42).
6. Fuzijski protein prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-5, naznačen time što navedeni CAR sadrži domenu vezanja antigena (po izboru scFv), transmembransku domenu i jednu ili više unutarstaničnih signalnih domena.
7. Fuzijski protein prema patentnom zahtjevu 6, naznačen time što navedena jedna ili više unutarstaničnih signalnih domena sadrži jednu ili više primarnih signalnih domena i/ili jednu ili više kostimulacijskih signalnih domena, izborno pri čemu:
 - (i) navedena jedna ili više primarnih signalnih domena sadrži CD3-zeta stimulacijsku domenu; i/ili
 - (ii) jedna ili više navedenih kostimulacijskih signalnih domena je unutarstanična domena iz kostimulacijskog proteina odabranog iz skupine koju čine CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, GITR, CD30, CD40, ICOS, BAFFR, HVEM, ICAM-1, antigen-1 povezan s funkcijom limfocita (LFA-1), CD2, CDS, CD7, CD287, LIGHT, NKG2C, NKG2D, SLAMF7, NKp80, NKp30, NKp44, NKp46, CD160, B7-H3, i ligand koji se specifično veže za CD83.
8. Fuzijski protein prema patentnom zahtjevu 6 ili 7, naznačen time što domena vezanja antigena veže antigen odabran iz skupine koju čine CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1; C-tip molekule slične lektinu-1, CD33; receptor epidermalnog faktora rasta varijante III (EGFRvIII); gangliozid G2 (GD2); gangliozid GD3; TNF receptor član obitelji B-stanične maturacije (BCMA); Tn antigen (Tn Ag) ili (GalNAcα-Ser/Thr); prostatno-specifični membranski antigen (PSMA); orfanski receptor 1 sličan receptoru tirozin kinaze (ROR1); Fms-slična tirozin kinaza 3 (FLT3); tumorski povezani glikoprotein 72 (TAG72); CD38; CD44v6; karcinoembrijski antigen (CEA); adhezijska molekula epitelnih stanica (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); interleukin-13 receptor podjedinice alfa-2; mezotelin; interleukin-11 receptor alfa (IL-11Ra); antigen matičnih stanica prostate (PSCA); proteaza serin 21; vaskularni endotelni receptor 2 faktora rasta (VEGFR2); Lewisov (Y) antigen; CD24; Beta receptor trombocitnog faktora rasta (PDGFR-beta); Embrionalni antigen-4 specifičan za stadij (SSEA-4); CD20; folatni

- receptor alfa; receptor tirozin-protein kinaze ERBB2 (Her2/neu); Mucin 1, povezan s površinom stanice (MUC1); receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR); molekula adhezije živčanih stanica (NCAM); prostaza; prostatična kiselna fosfataza (PAP); mutirani faktor elongacije 2 (ELF2M); efrin B2; fibroblast aktivacijski protein alfa (FAP); inzulinu sličan receptor faktora rasta 1 (IGF-I receptor), karboanhidraza IX (CAIX); podjedinica proteazoma (prozom, makropain), beta tipa, 9 (LMP2); glikoprotein 100 (gp100); fuzijski protein onkogeni koji se sastoji od regije klastera točke prekida (BCR) i homologa 1 virusnog onkogeni mišje leukemije Abelson (Abl) (bcr-abl); tirozinaza; efrin tip-A receptor 2 (EphA2); fukozil GM1; sijalilna Lewisova adhezijska molekula (sLe); gangliozid GM3; transglutaminaza 5 (TGS5); antigen povezan s melanomom visoke molekularne težine (HMWMAA); o-acetil-GD2 gangliozid (OAcGD2); folatni receptor beta; tumorski endotelni marker 1 (TEM1/CD248); tumorski endotelni marker 7-povezan (TEM7R); kladin 6 (CLDN6); receptor hormona koji stimulira štitnjaču (TSHR); G protein-vezani receptor klase C grupa 5, član D (GPRC5D); otvoreni okvir čitanja kromosoma X 61 (CXORF61); CD97; CD179a; kinaza anaplastičnog limfoma (ALK); polisijalna kiselina; placenta specifičan 1 1 (PLAC1); heksasaharidni dio globoH glikoceramida (GloboH); antigen diferencijacije mliječne žlijezde (NY-BR-1); uroplakin 2 (UPK2); stanični receptor 1 virusa hepatitisa A (HAVCR1); adrenoreceptor beta 3 (ADRB3); paneksin 3 (PANX3); G protein-vezani receptor 20 (GPR20); limfocitni antigen 6 kompleks, lokus K 9 (LY6K); olfaktorni receptor 51E2 (OR51E2); TCR gama protein alternativnog okvira čitanja (TARP); Wilmsov tumorski protein (WT1); Rak/antigen testisa 1 (NY-ESO-1); Rak/antigen testisa 2 (LAGE-1a); antigen 1 povezan s melanomom (MAGE-A1); ETS translokacijski varijantni gen 6, smješten na kromosomu 12p (ETV6-AML); protein sperme 17 (SPA17); X obitelj antigena, član 1A (XAGE1); stanični površinski receptor 2 koji veže angiopoetin 2 (Tie 2); antigen-1 raka testisa melanoma (MAD-CT-1); antigen-2 raka testisa melanoma (MAD-CT-2); Fos-srodan antigen 1; tumorski protein p53 (p53); p53 mutant; prostein; survivin; telomeraza; tumorski antigen-1 karcinoma prostate, antigen melanoma koji prepoznaju T stanice 1; mutant štakorskog sarkoma (Ras); reverzna transkriptaza ljudske telomeraze (hTERT); prijelomne točke translokacije sarkoma; inhibitor apoptoze melanoma (ML-IAP); ERG (transmembranska proteaza, serin 2 (TMPRSS2) ETS fuzijski gen); N-acetil glukozaminil-transferaza V (NA17); upareni box protein Pax-3 (PAX3); androgeni receptor; ciklin B1; homolog izveden iz v-myc ptičje mijelocitomatoze onkogeni neuroblastoma (MYCN); član obitelji Ras homologa C (RhoC); protein 2 povezan s tirozinazom (TRP-2); citokrom P450 1B1 (CYP1B1); faktor vezivanja CCCTC (protein cinkovog prsta)-sličan, antigen karcinoma skvamoznih stanica prepoznat od strane T stanica 3 (SART3); Paired box protein Pax-5 (PAX5); protein koji veže proakrozin sp32 (OY-TES1); protein tirozin kinaza specifična za limfocite (LCK); sidreni protein 4 kinaze A (AKAP-4); sinovijalni sarkom, X prijelomna točka 2 (SSX2); receptor za krajnje produkte napredne glikacije (RAGE-1); renalno ubikvitalni 1 (RU1); renalno ubikvitalni 2 (RU2); legumain; humani papiloma virus E6 (HPV E6); humani papiloma virus E7 (HPV E7); intestinalna karboksil esteraza; protein toplinskog šoka 70-2 mutirani (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; leukocitno povezan receptor 1 nalik na imunoglobulin 1 (LAIR1); Fc fragment IgA receptora (FCAR ili CD89); leukocitni imunoglobulinu sličan receptor, podobitelji A, član 2 (LILRA2); CD300 molekuli sličan, član obitelji f (CD300LF); C-tip lektin domene, obitelj 12, član A (CLEC12A); antigen 2 stromalne stanice koštane srži (BST2); EGF sličan sadržavajući modul mucinu sličan hormon nalik na receptor 2 (EMR2); limfocitni antigen 75 (LY75); glipikan-3 (GPC3); Fc receptoru sličan 5 (FCRL5); i imunoglobulinski lambda sličan polipeptid 1 (IGLL1).
9. Fuzijski protein prema patentnom zahtjevu 8, naznačen time što se domena vezanja antigena:
- (a) veže na CD19, pri čemu fuzijski protein sadrži (i) domenu vezanja antigena koja sadrži aminokiselinsku sekvencu odabranu iz bilo koje od SEQ ID NOs: 356-368 ili 381, ili (ii) kimerni antigenski receptor koji sadrži aminokiselinsku sekvencu odabranu iz bilo koje od SEQ ID NOs: 897, 902, 907, 912, 917, 922, 927, 932, 937, 942, 947, 952, 956;
- (b) veže na CD123, pri čemu fuzijski protein sadrži (i) domenu vezanja antigena koja sadrži aminokiselinsku sekvencu odabranu iz bilo koje od SEQ ID NOs: 751, 756, 761, ili 766, ili (ii) kimerni antigenski receptor koji sadrži aminokiselinsku sekvencu odabranu iz bilo koje od SEQ ID NOs: 750, 755, 760, ili 765;
- (c) veže na BCMA, pri čemu fuzijski protein sadrži (i) domenu vezanja antigena koja sadrži amino aminokiselinsku sekvencu odabranu iz bilo koje od SEQ ID NOs: 382, 386, 390, 394, 398, 402, 406, 410, 414, 418, 422, 426, 430, 434, 438, 442, 446, 450, 454, 458, 462, 466, 470, 474, 478, 482, 486, 490, 494, 498, 502, 506, 510, 514, 518, 522, 528, 531, 534, ili 537, ili (ii) kimerni antigenski receptor koji sadrži aminokiselinsku sekvencu odabranu iz bilo koje od SEQ ID NOs: 789, 791, 793, 795, 797, 799, 801, 803, 805, 807, 809, 811, 813, 815, 817, 819, 821, 823, 825, 827, 829, 831, 833, 835, 837, 839, 841, 843, 845, 847, 849, 851, 853, 855, 857, ili 859; ili
- (d) veže na CD20, pri čemu fuzijski protein sadrži (i) domenu vezanja antigena koja sadrži aminokiselinsku sekvencu smještenu na položajima 470-712 ili 470-939 iz SEQ ID NO: 3033, ili (ii) kimerni antigenski receptor koji sadrži sekvencu aminokiseline SEQ ID NO: 3033.
10. Fuzijski protein prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 9, naznačen time što:
- (i) degradacijska domena je smještena:
- a) N-terminalno na navedenu drugu proteinsku domenu; ili
- b) C-terminalno na navedenu drugu proteinsku domenu; i/ili
- (ii) fuzijski protein nadalje sadrži signalni peptid, npr. sadrži signalni peptid N-terminalno u odnosu na navedenu degradacijsku domenu, izborno pri čemu fuzijski protein dalje sadrži poveznicu smještenu između

signalnog peptida i druge domene fuzijskog proteina, npr. smještenu između signalnog peptida i navedene degradacijske domene.

11. Fuzijski protein prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-10, naznačen time što sadrži aminokiselinsku sekvencu odabranu iz skupine koja sadrži SEQ ID NOs: 59, 61, 63, 65, 67, 69, 75, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, i 990-1049.
12. Nukleinska kiselina naznačena time što kodira fuzijski protein prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-11.
13. Vektor naznačen time što sadrži nukleinsku kiselinu prema zahtjevu 12, izborno pri čemu:
 - (i) navedeni vektor je virusni vektor, npr. lentivirusni vektor; i/ili
 - (ii) navedeni vektor je prisutan u virusnoj čestici.
14. Stanica, npr. stanica domaćina, koja sadrži fuzijski protein prema bilo kojem od zahtjeva 1-11, nukleinsku kiselinu prema zahtjevu 12 ili vektor prema zahtjevu 13, po izboru pri čemu navedena stanica, npr. stanica domaćin
 - (a) je ljudska efektorska stanica, npr. ljudska T stanica ili ljudska NK stanica; i/ili
 - (b) nadalje sadrži proteazu sposobnu cijepati navedeno mjesto cijepanja heterologne proteaze.
15. Stanica prema patentnom zahtjevu 14, naznačena time što:
 - (a) u odsutnosti stabilizacijskog spoja, fuzijski protein se razgrađuje putevima stanične razgradnje, npr. najmanje 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ili više fuzijskog proteina se razgrađuje; i/ili
 - (b) navedena stanica nadalje sadrži stabilizacijski spoj, izborno pri čemu:
 - (i) degradacijska domena poprima konformaciju koja je otpornija na staničnu degradaciju u prisutnosti stabilizacijskog spoja, u odnosu na konformaciju u odsutnosti stabilizacijskog spoja; i/ili
 - (ii) konformacija fuzijskog proteina više dopušta cijepanje na mjestu cijepanja heterologne proteaze u prisutnosti stabilizacijskog spoja, u odnosu na konformaciju u odsutnosti stabilizacijskog spoja; ili je razina ekspresije fuzijskog proteina na površini stanice veća, npr. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 ili 30 puta veća od razine ekspresije na površini stanice fuzijskog proteina u stanici koja ne sadrži stabilizacijski spoj.
16. Postupak uvjetne ekspresije CAR na površini stanice, te navedeni postupak uključuje:
 - dovođenje u kontakt fuzijskog proteina prema bilo kojem od zahtjeva 1-11, ili stanice prema zahtjevima 14-15, sa stabilizacijskim spojem, naznačen time što:
 - (a) u prisutnosti navedenog stabilizacijskog spoja, površinska ekspresija navedenog CAR je povećana, npr. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 ili 30 puta veća, u odnosu na razinu površinske ekspresije navedenog CAR u odsutnosti navedenog stabilizacijskog spoja; i
 - (b) u nedostatku navedenog stabilizacijskog spoja, površinska ekspresija navedenog CAR značajno je smanjena, npr. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 ili 30 puta manje, u odnosu na razinu površinske ekspresije navedenog CAR u prisutnosti stabilizacijskog spoja;
 - nadalje pri čemu navedeni postupak nije postupak za liječenje ljudskog ili životinjskog tijela terapijom.
17. Postupak prema patentnom zahtjevu 16, naznačen time što prisutnost navedenog stabilizacijskog spoja:
 - (i) povezana je s, npr. uzrocima, promjenom u konformaciji degradacijske domena iz prvog savijenog stanja u drugo savijeno stanje, pri čemu je prvo savijeno stanje podložnije degradaciji u odnosu na drugo savijeno stanje; i/ili
 - (ii) izlaže navedeno mjesto cijepanja proteaze, npr. u većoj mjeri, npr. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 ili 30 puta više, u odnosu na izloženost mjesta cijepanja proteaze u odsutnosti navedenog stabilizacijskog spoja.
18. Fuzijski protein prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-11, nukleinska kiselina prema zahtjevu 12, vektor prema zahtjevu 13 ili stanica prema zahtjevima 14-15, za upotrebu u liječenju bolesti povezane s ekspresijom tumorskog antigena kod subjekta, npr. raka.
19. Fuzijski protein, nukleinska kiselina, vektor ili stanica za upotrebu prema zahtjevu 18, pri čemu je rak:
 - (i) mezoteliom (npr. maligni pleuralni mezoteliom), npr. kod subjekta koji je napredovao na najmanje jednoj prethodnoj standardnoj terapiji; rak pluća (npr. rak pluća nemalih stanica, rak pluća malih stanica, karcinom pločastih stanica pluća ili rak pluća velikih stanica); rak gušterače (npr. duktalni adenokarcinom gušterače ili metastatski duktalni adenokarcinom gušterače (PDA), npr. kod subjekta koji je napredovao na najmanje jednoj prethodnoj standardnoj terapiji); adenokarcinom jednjaka, rak jajnika (npr. serozni epitelni karcinom jajnika, npr. kod subjekta koji je napredovao nakon najmanje jednog prethodnog režima standardne terapije), rak dojke, rak debelog crijeva, rak mjehura ili bilo koja njihova kombinacija;
 - (ii) hematološki rak, npr. hematološki rak odabran od leukemije ili limfoma; ili
 - (iii) odabran iz niza koji čine: kronična limfocitna leukemija (CLL), limfom plaštenih stanica (MCL), multipli mijelom, akutna limfoidna leukemija (ALL), Hodgkinov limfom, B-stanična akutna limfoidna leukemija (BALL), T-stanična akutna limfoidna leukemija (TALL), mali limfocitni limfom (SLL), B-stanična prolimfocitna leukemija, blastična plazmocitoidna novotvorina dendritičnih stanica, Burkittov limfom, difuzni B velikostanični limfom (DLBCL), DLBCL povezan s kroničnom upalom, kronična mijeloična leukemija, mijeloproliferativne neoplazme, folikularni limfom, dječji folikularni limfom, leukemija vlasastih stanica, folikularni limfom malih ili velikih stanica, maligna limfoproliferativna stanja, MALT limfom (ekstranodalni limfom rubne zone limfoidnog tkiva povezanog sa sluznicom), limfom rubne zone, mijelodisplazija i mijelodisplastični sindrom, ne-Hodgkinov limfom, plazmablastični limfom, plazmocitoidna novotvorina dendritičnih stanica, Waldenstromova makroglobulinemija, limfom rubne zone slezene, limfom/leukemija slezene, difuzni mali limfom B-stanica crvene pulpe slezene, varijanta leukemije vlasastih stanica, limfoplazmicitni limfom, bolest teških lanaca,

- 5 mijelom stanica plazme, solitarni plazmacitom kostiju, izvankoštani plazmacitom, nodalni limfom rubne zone, dječji nodalni limfom rubne zone, primarni limfom središta kožnog folikula, limfomatoidna granulomatoza, primarni medijastinalni (timusni) limfom velikih B-stanica, intravaskularni limfom velikih B-stanica, ALK+ limfom velikih B-stanica, veliki limfom B-stanica koji nastaje u HHV8-povezanoj multicentričnoj Castlemanovoj bolesti, primarni efuzijski limfom, akutna mijeloična leukemija (AML) ili neklasificirani limfom.
20. Fuzijski protein prema bilo kojem od zahtjeva 1-11, nukleinska kiselina prema zahtjevu 12, vektor prema zahtjevu 13 ili stanica prema zahtjevima 14-15 za upotrebu kao lijek.