



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2804623 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*A61K 38/37 (2006.01)*  
*A61K 47/62 (2017.01)*  
*C07K 14/755 (2006.01)*  
*C07K 16/00 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                      | 2020.01.20                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2019.08.07                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 13735649.9                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2013.01.12                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2014.11.26                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (30) | Priority                                                                   | 2012.01.12, US, 201261586099 P<br>2012.01.13, US, 201261586654 P<br>2012.07.03, US, 201261667901 P<br>2012.12.07, US, 201261734954 P                                                                                                                                 |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                                                    |
| (73) | Proprietor                                                                 | Bioverativ Therapeutics Inc., 225 Second Avenue, Waltham, MA 02451, USA                                                                                                                                                                                              |
| (72) | Inventor                                                                   | CHHABRA, Ekta, Seth, 175 Arthur Street, Framingham, MA 01702, USA<br>LIU, Tongyao, 53 Buckman Drive, Lexington, MA 02421, USA<br>PETERS, Robert, 51 Newfield street, West Roxbury, MA 02132, USA<br>JIANG, Haiyan, 3 Bayberry Lane, Belmont Massachusetts 02478, USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                         |

---

|      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>CHIMERIC FACTOR VIII POLYPEPTIDES AND USES THEREOF</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (56) | References<br>Cited: | WO-A2-2011/020866<br>WO-A2-2011/069164<br>WO-A1-2009/156137<br>US-A1- 2009 118 185<br>EP-A1- 1 935 430<br>US-A1- 2010 285 021<br>JERRY S POWELL ET AL: "Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion<br>protein in hemophilia A patients", BLOOD JOURNAL, 5 January 2012 (2012-01-05),<br>XP055223058, DOI: 10.1182/blood-2011- |

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 kimærisk protein som omfatter et faktor VIII ("FVIII") protein og et von  
5 Willebrand Faktor (VWF) fragment,  
hvor FVIII proteinet omfatter et A1 domene, et A2 domene, et A3 domene, et C1  
domene og et C2 domene;  
hvor VWF fragmentet omfatter et D' domene og et D3 domene av VWF; og  
hvor VWF fragmentet og FVIII proteinet er koplet ved en kovalent binding, som  
10 forhindrer dissosiasjon av VWF fragmentet fra FVIII proteinet i nærvær av endogent  
VWF,  
hvor VWF fragmentet hemmer eller forhindrer endogent VWF fra å binde seg til FVIII  
proteinet ved å skjerme eller blokkere et VWF bindingssted på FVIII proteinet.
- 15 2. Det kimæriske proteinet ifølge krav 1, hvor den kovalente bindingen omfatter:
  - (i) en peptidbinding eller
  - (ii) en disulfidbinding eller
  - (iii) en linker mellom FVIII proteinet og VWF fragmentet.
- 20 3. Det kimæriske proteinet ifølge krav 1 eller krav 2, hvor VWF fragmentet er assosiert  
med FVIII proteinet ved en ikke-kovalent binding i tillegg til den kovalente bindingen.
4. Det kimæriske proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor VWF  
fragmentet omfatter i det minste en heterolog del (H1).
- 25 5. Det kimæriske proteinet ifølge krav 3, hvor VWF fragmentet videre omfatter en  
linker, hvor linkeren er mellom VWF fragmentet og den heterologe delen (H1).
6. Det kimæriske proteinet ifølge krav 4 eller krav 5, hvor FVIII proteinet omfatter i  
30 det minste en ytterligere heterolog del (H2).
7. Det kimæriske proteinet ifølge krav 6, hvor den heterologe delen (H1) omfatter:
  - a. i det minste en av en immunglobulinkonstant region, albumin, en  
albuminbindende del, en Pro-Ala-Ser (PAS) sekvens, en homo-aminosyre-

polymer (HAP) sekvens, transferrin, polyetylenglykol (PEG), polysialsyre, hydroksyetylstivelse (HES), og enhver kombinasjon derav; eller

b. en første Fc region; og / eller

den heterologe delen (H2) omfatter:

5 c. i det minste en av en konstant immunglobulinregion, albumin, en albuminbindende del, en PAS sekvens, en HAP sekvens, transferrin, polyetylenglykol (PEG), polysialsyre, hydroksyetylstivelse (HES), og enhver kombinasjon derav; eller

d. en andre Fc region.

10

8. Det kimæriske proteinet ifølge krav 6 eller 7, hvor den heterologe delen (H1) omfatter en første Fc region, og den heterologe delen (H2) omfatter en andre Fc region, hvor den kovalente bindingen er mellom den første Fc regionen og den andre Fc regionen.

15

9. Det kimæriske proteinet ifølge krav 1, hvor det kimæriske proteinet omfatter en formel som er valgt fra:

(a) V-L1-H1-L3-H2-L2-C, eller

(b) C-L2-H2-L3-H1-L1-V,

20

hvor i formler (a) og (b)

V er VWF fragmentet;

L1 er en valgfri linker;

L2 er en valgfri linker;

L3 er en valgfri linker;

25

Hver av H1 og H2 omfatter en valgfri heterolog del;

C omfatter FVIII proteinet; og

(-) er en peptidbinding eller en eller flere aminosyrer;

eller hvor det kimæriske proteinet inneholder formelen:

(c) V-L1-H1: H2-L2-C,

hvor i formel (c)

V er VWF fragmentet;

5 L1 er en valgfri linker;

L2 er en valgfri linker;

H1 er en første heterolog del;

H2 er en andre heterolog enhet;

C er FVIII proteinet;

10 (-) er en peptidbinding eller en eller flere aminosyrer; og

(:) er en kovalent binding mellom H1 og H2.

10. Det kimæriske proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, som videre omfatter en linker mellom FVIII proteinet og VWF fragmentet.

15

11. Det kimæriske proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor aminosyresekvensen av D' domenet av VWF fragmentet er minst 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med aminosyrene 764 til 866 av SEQ ID NO: 2, og hvor aminosyresekvensen av D3 domenet av VWF fragmentet er minst 90%, 95%,  
20 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med aminosyrene 867 til 1240 av SEQ ID NO: 2.

12. Det kimæriske proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor VWF fragmentet videre omfatter D1 domenet, D2 domenet eller D1 og D2 domenene av  
25 VWF.

13. Det kimæriske proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor FVIII proteinet omfatter B domenet eller en del derav.

14. Et polynukleotid eller et sett av polynukleotider som koder det kimæriske proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor settet av polynukleotider omfatter et første polynukleotid som koder VWF fragmentet og et andre polynukleotid som koder FVIII proteinet.

5

15. En vertscelle som omfatter polynukleotidet eller settet av polynukleotider ifølge krav 14.

10

16. En farmasøytisk sammensetning som omfatter det kimæriske proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, polynukleotidet eller settet av polynukleotider ifølge krav 14, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

15

17. Det kimæriske proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, polynukleotidet eller settet av polynukleotider ifølge krav 14, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 16 for anvendelse i behandling av en blødende sykdom eller tilstand hos et individ hvis det er behov for det, hvor den blødende sykdommen eller lidelsen er valgt fra gruppen som består av en blødende koagulasjonslidelse, hemartros, muskelblødning, oral blødning, blødning, blødning i muskler, oral blødning, traume, traume-capitis, gastrointestinal blødning, intrakraniell blødning, intra-abdominal blødning, intratorakal blødning, beinbrudd, blødning i sentralnervesystemet, blødning i det retrofaryngeale rommet, blødning i det retroperitoneale rommet, blødning i iliopsoas skjede, og eventuelle kombinasjoner derav.

20

25

18. En fremgangsmåte for fremstilling av det kimæriske proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, som omfatter transfeksjon av en eller flere vertsceller med polynukleotidet eller settet av polynukleotider ifølge krav 14, og uttrykkelse av det kimæriske proteinet i vertscellen.