



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2814840 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/755 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/37 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.11.13
(86)	European Application Nr.	12868427.1
(86)	European Filing Date	2012.07.11
(87)	The European Application's Publication Date	2014.12.24
(30)	Priority	2012.02.15, US, 201261599400 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	Bioverativ Therapeutics Inc., 225 Second Avenue, Waltham, MA 02451, USA
(72)	Inventor	SCHELLENBERGER, Volker, 914 Moreno Avenue, Palo Alto, CA 94303, USA CHANG, Pei-yun, 2395 Sharon Road, Menlo Park, CA 94025, USA VARFAJ, Fatbardha, 127 Wilson Way, Larkspur, CA 94939, USA DING, Sheng, 362 Chesapeake Avenue, Foster City, CA 94404, USA SILVERMAN, Joshua, 829 Dartshire Way, Sunnyvale, CA 94087, USA WANG, Chia-wei, 652 Barto Street, Santa Clara, CA 95051, USA SPINK, Benjamin, 379 Northam Avenue, San Carlos, CA 94070, USA STEMMER, Willem, P., 108 Kathy Court, Los Gatos, CA 95051, USA GEETHING, Nathan, 2009 Garzoni Place, Santa Clara, CA 95054, USA KULMAN, John, 88 Creeley Road, Belmont, MA 02478, USA LIU, Tongyao, 53 Buckman Drive, Lexington, MI 02421, USA TOBY, Garabet, G., 9 School Hill Lane, North Reading, MA 01864, USA JIANG, Haiyan, 3 Bayberry Lane, Bilmont, MA 02478, USA PETERS, Robert, 53 Parkinson Street, Needham, MA 02492, USA WANG, Deping, 2336 Meadow Lane, Furlong, PA 18925, USA MEI, Baisong, 353 Woodward Street, Waban, MA 02468, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	FACTOR VIII COMPOSITIONS AND METHODS OF MAKING AND USING SAME
(56)	References Cited:	WO-A1-2008/077616, WO-A1-2010/091122, WO-A1-2012/006623, WO-A1-2013/123457, WO-A2-2011/069164, WO-A2-2012/007324, US-A1- 2010 239 554, US-A1- 2006 122 376 DATABASE Geneseq [Online] 12 January 2012 (2012-01-12), "Human B-domain deleted factor VIII protein (S743/Q1638) SEQ:2.", XP002743820, retrieved from EBI accession no. GSP:AZS50750 Database accession no. AZS50750

PIPE S W: "Functional roles of the factor VIII B domain", HAEMOPHILIA, BLACKWELL SCIENCE, OXFORD, GB, vol. 15, no. 6, 1 November 2009 (2009-11-01), pages 1187-1196, XP002572338, ISSN: 1351-8216, DOI: 10.1111/J.1365-2516.2009.02026.X [retrieved on 2009-04-07]

R. A. GRUPPO ET AL: "Comparative effectiveness of full-length and B-domain deleted factor VIII for prophylaxis - a meta-analysis", HAEMOPHILIA, vol. 9, no. 3, 1 May 2003 (2003-05-01), pages 251-260, XP055188162, ISSN: 1351-8216, DOI: 10.1046/j.1365-2516.2003.00769.x

LEYTE ET AL.: 'Sulfation of Tyr1680 of human blood coagulation factor VIII is essential for the interaction of factor VIII with von Willebrand factor' J. BIOL. CHEM. vol. 266, no. 2, 15 January 1991, pages 740 - 746, XP002923546

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.** Rekombinant fusjonsprotein av faktor VIII omfattende et polypeptid av faktor VIII og minst ett utvidet rekombinant polypeptid (XTEN), hvori polypeptidet av faktor VIII
5 omfatter et A3-domene, et A2-domene, et A1-domene, et C2-domene, et C1-domene og et B-domene eller en del av B-domenet, hvori det minst ene XTEN-et settes inn i polypeptidet av faktor VIII på et sted som tilsvarer aminosyre 745 i sekvensen angitt i SEQ ID NO:1592, hvori det rekombinante FVIII-fusjonsproteinet beholder minst 10 % av den prokoagulerende aktiviteten til et tilsvarende polypeptid av faktor VIII som mangler
10 XTEN-et og hvori det rekombinante FVIII-fusjonsproteinet utviser en forlenget endelig halveringstid når det administreres til et individ sammenlignet med et tilsvarende polypeptid av faktor VIII som mangler XTEN-et.
- 2.** Det rekombinante fusjonsproteinet av faktor VIII ifølge krav 1, hvori polypeptidet av
15 faktor VIII omfatter et enkeltkjedet polypeptid av faktor VIII.
- 3.** Det rekombinante fusjonsproteinet av faktor VIII ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det rekombinante fusjonsproteinet av faktor VIII omfatter minst to, minst tre, minst fire, minst fem eller minst seks XTEN-er.
20
- 4.** Det rekombinante fusjonsproteinet av faktor VIII ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det minst ene XTEN-et omfatter minst 36 aminosyrer, minst 42 aminosyrer, minst 72 aminosyrer, minst 96 aminosyrer, minst 144 aminosyrer eller minst 288 aminosyrer.
25
- 5.** Det rekombinante fusjonsproteinet av faktor VIII ifølge krav 4, hvori det minst ene XTEN-et omfatter flere enheter av mønstersekvenser fra to eller flere av mønsterfamiliene i tabell 3.
- 6.** Det rekombinante fusjonsproteinet av faktor VIII ifølge krav 4, hvori det minst ene XTEN-et omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 49, 50, 51, 52, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 78 og 79-81.
30
- 7.** Det rekombinante fusjonsproteinet av faktor VIII ifølge krav 4, hvori det minst ene XTEN-et omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 49, 50, 51, 52, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68 og 78-81.
35

- 8.** Det rekombinante fusjonsproteinet av faktor VIII ifølge krav 4, hvori det minst ene XTEN-et omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349 og 351.
- 9.** Det rekombinante fusjonsproteinet av faktor VIII ifølge krav 1, hvori polypeptidet av faktor VIII omfatter aminosyresekvensen av faktor VIII ifølge SEQ ID NO: 691.
- 10.** Komplex omfattende det rekombinante fusjonsproteinet av faktor VIII ifølge et hvilket som helst foregående krav og en von Willebrand-faktor.
- 11.** Isolert nukleinsyresekvens som koder for det rekombinante fusjonsproteinet av faktor VIII ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9.
- 12.** Vertscelle omfattende en ekspresjonsvektor omfattende nukleinsyresekvensen ifølge krav 11.
- 13.** Fremgangsmåte for fremstilling av det rekombinante fusjonsproteinet av faktor VIII ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori fremgangsmåten omfatter dyrking av vertscellen ifølge krav 12 i medier under forhold som er egnet for å fremstille fusjonsproteinet og utvinne fusjonsproteinet.
- 14.** Farmasøytisk sammensetning omfattende (i) det rekombinante fusjonsproteinet av faktor VIII ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller nukleinsyresekvensen ifølge krav 11 og (ii) en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 15.** Det rekombinante fusjonsproteinet av faktor VIII ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 14 for anvendelse i behandling av en blødende sykdom eller tilstand hos et individ med behov derav, hvori blødningssykdommen eller tilstanden er en blødningsepisode eller hemofili A.