



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2882450 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/37 (2006.01) C12N 15/00 (2006.01)

A61K 38/36 (2006.01) C12N 15/62 (2006.01)

C07K 14/755 (2006.01) C12P 21/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.11.27
(86)	European Application Nr.	13816031.2
(86)	European Filing Date	2013.07.10
(87)	The European Application's Publication Date	2015.06.17
(30)	Priority	2012.07.11, US, 201261670401 P 2013.03.15, US, 201361801544 P 2013.02.01, US, 201361759819 P 2013.05.24, US, 201361827158 P 2013.03.15, US, 201361801504 P 2013.06.28, US, 201361840811 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	CHHABRA, Ekta, Seth, 1550 Worcester Road 128, Framingham, MA 01702, USA LIU, Tongyao, 53 Buckman Drive, Lexington, MA 02421, USA CHANG, Pei-yun, 27 Liberty Road, Bedford, MA 01730, USA PETERS, Robert, T., 53 Parkinson Street, Needham, MA 02492, USA KULMAN, John, 88 Creeley Road, Belmont, MA 02478, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	FACTOR VIII COMPLEX WITH XTEN AND VON WILLEBRAND FACTOR PROTEIN, AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A2-2011/069164, WO-A2-2011/060242, WO-A1-2009/156137, WO-A1-2009/062100, WO-A1-2011/101242 SCHELLENBERGER V ET AL: "A recombinant polypeptide extends the in vivo half-life of peptides and proteins in a tunable manner", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, US, vol. 27, no. 12, 1 December 2009 (2009-12-01), pages 1186-1190, XP002694466, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT.1588 [retrieved on 2009-11-15] LEYTE, A 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, 15 January 1991, pages 740 - 746, XP002923546 SCHELLENBERGER, V ET AL.: 'A Recombinant Polypeptide Extends The In-Vivo Half Life of peptides And Proteins In A Tunable Manner.' NATURE BIOTECHNOLOGY vol. 27, 15 November 2009, pages 1186 - 1192, XP002694466 SAENKO, EL ET AL.: 'A Role For The C2 Domain Of Factor VIII In Binding To Von Willebrand Factor.' J BIOL CHEM. vol. 269, 15 April 1994, pages 11601 - 11605, XP002125715

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. Kimærisk protein omfattende (i) et von Willebrand faktorfragment (VWF-fragment) omfattende D'-domenet og D3-domenet til VWF, (ii) en polypeptid-(XTEN)-sekvens med
 5 forlenget lengde, (iii) et protein av faktor VIII (FVIII), (iv) en første Ig-konstant region eller en del derav, og (v) en andre Ig-konstant region eller en del derav, hvori VWF-fragmentet og XTEN-sekvensen er bundet av et valgfritt bindeledd, hvori XTEN-sekvensen eller VWF-fragmentet er bundet til den første Ig-konstante regionen eller en del derav,
 10 hvori FVIII-proteinet er bundet til den andre Ig-konstante regionen eller en del derav, og hvori den første Ig-konstante regionen eller en del derav assosieres med eller er bundet til den andre Ig-konstante regionen eller en del derav med en kovalent binding.

2. Det kimæriske proteinet ifølge krav 1, som omfatter (i) en enkelt polypeptidkjede
 15 omfattende VWF-fragmentet, XTEN-sekvensen, den første Ig-konstante regionen eller en del derav, den andre Ig-konstante regionen eller en del derav og FVIII-proteinet, eller (ii) en første polypeptidkjede og en andre polypeptidkjede, hvori den første polypeptidkjeden omfatter VWF-fragmentet, XTEN-sekvensen og den første Ig-konstante regionen eller en del derav, og den andre polypeptidkjeden omfatter FVIII-proteinet og den andre
 20 Ig-konstante regionen eller en del derav.

3. Det kimæriske proteinet ifølge krav 1, omfattende en formel:

- 25 (a) V-L2-X-L1-F1:FVIII-L3-F2;
- (b) V-L2-X-L1-F1:F2-L3-FVIII;
- (c) F1-L1-X-L2-V: FVIII-L3-F2;
- 30 (d) F1-L1-X-L2-V:F2-L3-FVIII;
- (e) V-L2-X-L1-F1-L4-FVIII-L3-F2;
- (f) F2-L3-FVIII-L4-F1-L1-X-L2-V;
- 35 (g) FVIII-L3-F2-L4-V-L2-X-L1-F1;

eller

(h) F1-L1-X-L2-V-L4-F2-L3-FVIII;

hvor V er VWF-fragmentet;

5 hver av L1, L2 og L3 er et valgfritt bindeledd;

L4 er et valgfritt bindeledd;

FVIII er FVIII-proteinet;

X er XTEN-sekvensen;

F1 er den første immunglobulin (Ig) konstante regionen eller en del derav;

10 F2 er den andre Ig-konstante regionen eller en del derav;

(-) er en peptidbinding; og

(:) er en kovalent binding.

4. Det kimæriske proteinet ifølge krav 1, omfattende en formel:

15

(a) FVIII(X1)-L1-F1:V-L2-X2-L3-F2;

(b) FVIII(X1)-L1-F1:F2-L3-X2-L2-V;

20

(c) F1-L1-FVIII(X1):V-L2-X2-L3-F2;

(d) F1-L1-FVIII(X1):F2-L3-X2-L2-V;

(e) FVIII(X1)-L1-F1-L4-V-L2-X2-L3-F2;

25

(f) FVIII(X1)-L1-F1-L4-F2-L3-X2-L2-V;

(g) F1-L1-FVIII(X1)-L4-V-L2-X2-L3-F2;

30 eller

(h) F1-L1-FVIII(X1)-L4-F2-L3-X2-L2-V;

hvor FVIII(X1) omfatter FVIII-proteinet og XTEN-sekvensen, hvor XTEN-sekvensen er

35 bundet til N-enden eller C-enden av FVIII-proteinet eller settes inn rett nedstrøms for én eller flere aminosyrer ("ett eller flere innføringssteder") i FVIII-proteinet;

hvert av L1, L2 og L3 er et valgfritt bindeledd;

L4 er et bindeledd;

X2 er en andre XTEN-sekvens;

F1 er den første Ig-konstante regionen eller en del derav;

F2 er den andre Ig-konstante regionen eller en del derav;

V er VWF-fragmentet;

5 (-) er en peptidbinding; og

(:) er en kovalent binding.

5. Det kimæriske proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori

(a) den første Ig-konstante regionen eller en del derav er en første Fc-region;

10 (b) den andre Ig-konstante regionen eller en del derav er en andre Fc-region; eller

(c) både (a) og (b).

6. Det kimæriske proteinet ifølge krav 4 eller 5, hvori det ene eller flere innføringssetene i FVIII-proteinet velges fra gruppen som består av aminosyrerestene i tabell 7, tabell 8,

15 tabell 9 og tabell 10.

7. Det kimæriske proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori FVIII-proteinet omfatter B-domene eller en del derav eller ikke omfatter B-domene.

20 **8.** Det kimæriske proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori det kimæriske proteinet omfatter minst to XTEN-er, minst tre XTEN-er, minst fire XTEN-er, minst fem XTEN-er eller minst seks XTEN-er.

9. Det kimæriske proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori FVIII-proteinet er enkeltkjede-FVIII.

10. Polynukleotid eller et sett med polynukleotider som koder for det kimæriske proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9.

30 **11.** Vektor omfattende polynukleotidet eller settet med polynukleotider ifølge krav 10 og én eller flere promotorer operativt forbundet med polynukleotidet eller settet med polynukleotider.

12. Vertscelle omfattende polynukleotidet eller settet med polynukleotider ifølge krav 10 eller vektoren ifølge krav 11.

35 **13.** Farmasøytisk sammensetning omfattende det kimæriske proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, polynukleotidet eller settet med polynukleotider ifølge krav

10, vektoren ifølge krav 11, eller vertscellen ifølge krav 12, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

5 **14.** Det kimæriske proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, polynukleotidet ifølge krav 10, vektoren ifølge krav 11, vertscellen ifølge krav 12, eller sammensetningen ifølge krav 13 for anvendelse i behandling av en blødende sykdom eller lidelse hos et individ med behov derav.

10 **15.** Fremgangsmåte for fremstilling av et kimærisk protein, omfattende transfeksjon av én eller flere vertsceller med polynukleotidet eller settet med polynukleotider ifølge krav 10 eller vektoren ifølge krav 11 og uttrykke det kimæriske proteinet i vertscellen.