



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2914291 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

*A61P 1/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)*

*A61K 39/00 (2006.01) C07K 16/18 (2006.01)*

*A61P 19/00 (2006.01) C07K 16/40 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                | 2022.05.16                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2022.02.23                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (86) | European Application Nr.                                             | 13851256.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2013.11.01                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2015.09.09                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (30) | Priority                                                             | 2012.11.02, US, 201261721916 P<br>2013.01.18, US, 201361754123 P<br>2013.03.13, US, 201361779180 P<br>2013.07.15, US, 201361846402 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 USA Inc., 951 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080, USA                                                                                                                                                                                                                           |
| (72) | Inventor                                                             | VAN VLASSELAER, Peter, 3445 Woodside Road, Woodside, CA 94062, USA<br>PARRY, Graham, 951 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080, USA<br>STAGLIANO, Nancy, E., 951 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080, USA<br>PANICKER, Sandip, 951 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080, USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia                                                                                                                                                                                                                         |

---

|      |       |                                                        |
|------|-------|--------------------------------------------------------|
| (54) | Title | <b>ANTI-COMPLEMENT C1S ANTIBODIES AND USES THEREOF</b> |
|------|-------|--------------------------------------------------------|

|      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (56) | References Cited: | US-A1- 2005 267 035, US-A1- 2011 311 549, US-A1- 2011 281 757<br>M MATSUMOTO ET AL: "Probing the C4-binding site on C1s with monoclonal antibodies. Evidence for a C4/C4b-binding site on the gamma-domain", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 142, no. 8, 15 April 1989 (1989-04-15), page 2743, XP055246722, US ISSN: 0022-1767<br>Sean Matthew Carroll: "Strategies for Generating Therapeutic Antibodies", The University of Texas at Austin , 1 August 2012 (2012-08-01), XP055261979, Retrieved from the Internet: URL: <a href="https://repositories.lib.utexas.edu/bitstream/handle/2152/ETD-UT-2012-08-5990/CARROLL-DISSERTATION.pdf">https://repositories.lib.utexas.edu/bitstream/handle/2152/ETD-UT-2012-08-5990/CARROLL-DISSERTATION.pdf</a> [retrieved on 2016-03-31]<br>MATSUMOTO ET AL.: 'Acceleration of Site-to-Site Transfer of C1 by a Monoclonal Antibody to C1s' MOLECULAR IMMUNOLOGY vol. 26, no. 8, 1989, pages 697 - 703, XP023795193<br>MATSUMOTO ET AL.: 'Probing the C4-Binding Site on C1s with Monoclonal Antibodies, Evidence for a C4/C4b-Binding Site on the gamma-Domain' THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY vol. 142, no. 8, 15 April 1989, pages 2743 - 2750, XP055246722 |
|------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

MISAKO M ET AL: "Acceleration of site-to-site transfer of C1@? by a monoclonal antibody to C1s", MOLECULAR IMMUNOLOGY, PERGAMON, GB, vol. 26, no. 8, 1 August 1989 (1989-08-01) , pages 697-703, XP023795193, ISSN: 0161-5890, DOI: 10.1016/0161-5890(89)90028-X [retrieved on 1989-08-01]

KIDMOSE ET AL.: 'Structural basis for activation of the complement system by component C4 cleavage' PNAS vol. 109, no. 38, 18 September 2012, XP055246725

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. Isolert antistoff som spesifikt binder en epitop i et komplementkomponentprotein C1s, der antistoffet omfatter:
  - 5 en CDR-L1 som har aminosyresekvensen med SEKV ID NR: 32, en CDR-L2 som har aminosyresekvensen med SEKV ID NR: 33, en CDR-L3 som har aminosyresekvensen med SEKV ID NR: 3,
  - en CDR-H1 som har aminosyresekvensen med SEKV ID NR: 34, en CDR-H2 som har aminosyresekvensen med SEKV ID NR: 35, og en CDR-H3 som har aminosyresekvensen
  - 10 med SEKV ID NR: 36,
  - og der antistoffet binder komplementprotein C1s med en dissosiasjonskonstant ( $K_D$ ) på ikke mer enn 0,5 nM.
2. Antistoff ifølge krav 1, der antistoffet omfatter en variabel lettkjederegion i
  - 15 antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen som er som ifølge SEKV ID NR: 37, og en variabel tungkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen som er som ifølge SEKV ID NR: 38.
3. Antistoff ifølge krav 1, der antistoffet omfatter:
  - 20 (i) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 39, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 43;
  - 25 (ii) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 39, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 44;
  - 30 (iii) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 39, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 45;
  - (iv) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 40, og en variabel
  - 35 lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 43;
  - (v) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 40, og en variabel

lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 44;

(vi) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 40, og en variabel

5 lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 45;

(vii) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 41, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med

10 aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 43;

(viii) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 41, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 44;

15 (ix) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 41, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 45;

(x) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er  
20 minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 42, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 43;

(xi) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er  
25 minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 42, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 44; eller

(xii) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er  
30 minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 42, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 45.

4. Antistoff ifølge krav 1, der antistoffet omfatter:

(i) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er  
35 minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 39, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 43;

(ii) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er  
minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 39, og en variabel

lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 44;

(iii) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 39, og en variabel

5 lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 45;

(iv) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 40, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med

10 aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 43;

(v) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 40, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 44;

15 (vi) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 40, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 45;

(vii) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er  
20 minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 41, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 43;

(viii) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er  
25 minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 41, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 44;

(ix) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er  
30 minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 41, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 45;

(x) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er  
minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 42, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 43;

35 (xi) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 42, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 44; eller

(xii) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 42, og en variabel lettkjederegion som omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 45.

5

5. Antistoff ifølge krav 1 eller krav 2, der antistoffet omfatter:

(i) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 39, og en variabel lettkjederegion som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 43;

10 (ii) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 39, og en variabel lettkjederegion som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 44;

(iii) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 39, og en variabel lettkjederegion som omfatter aminosyresekvensen ifølge  
15 SEKV ID NR: 45;

(iv) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 40, og en variabel lettkjederegion som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 43;

(v) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter aminosyresekvensen ifølge  
20 SEKV ID NR: 40, og en variabel lettkjederegion som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 44;

(vi) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 40, og en variabel lettkjederegion som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 45;

25 (vii) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 41, og en variabel lettkjederegion som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 43;

(viii) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 41, og en variabel lettkjederegion som omfatter aminosyresekvensen ifølge  
30 SEKV ID NR: 44;

(ix) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 41, og en variabel lettkjederegion som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 45;

(x) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter aminosyresekvens ifølge SEKV  
35 ID NR: 42, og en variabel lettkjederegion som omfatter aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 43;

(xi) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 42, og en variabel lettkjederegion som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 44; eller

(xii) en variabel tungkjederegion i antistoffet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 42, og en variabel lettkjederegion som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 45.

6. Antistoff ifølge et av kravene 1–5, der antistoffet binder komplementprotein C1s med en dissosiasjonskonstant ( $K_D$ ) på ikke mer enn 0,4 nM.

10

7. Antistoff ifølge et av kravene 1–5, der antistoffet binder komplementprotein C1s med en dissosiasjonskonstant ( $K_D$ ) på ikke mer enn 0,3 nM.

8. Antistoff ifølge et av kravene 1–7, der antistoffet spesifikt binder en epitop i en region som omfatter domenene IV og V av C1s.

15

9. Antistoff ifølge et av kravene 1–8, der antistoffet binder komplementkomponent C1s i et C1-kompleks med høy aviditet.

10. Antistoff ifølge et av kravene 1–9, der antistoffet er et humanisert antistoff.

20

11. Antistoff ifølge et av kravene 1–10, der antistoffet binder et humant komplementprotein C1s.

12. Antistoff ifølge et av kravene 1–11, der antistoffet er valgt fra gruppen som består av en Ig-monomer, et Fab-fragment, et F(ab')<sub>2</sub>-fragment, en scFv, en scAb og en Fv.

25

13. Antistoff ifølge et av kravene 1–12, der antistoffet er valgt fra gruppen som består av et monospesifikt antistoff, et bispesifikt antistoff, og et multispesifikt antistoff.

30

14. Antistoff ifølge et av kravene 1–13, der antistoffet omfatter en lettkjederegion og en tungkjederegion som er til stede i et enkelt polypeptid.

15. Antistoff ifølge et av kravene 1–14, der antistoffet omfatter en Fc-region.

35

16. Antistoff ifølge et av kravene 1–15, der antistoffet omfatter en konstant IgG-region.

17. Antistoff ifølge krav 16, der den konstante IgG-regionen er en konstant IgG4-region.
18. Antistoff ifølge et av kravene 1–17, der antistoffet er konjugert til en agens.
19. Antistoff ifølge krav 18, der agensen er en terapeutisk agens.
20. Nukleinsyre som omfatter en nukleotidsekvens som koder antistoff ifølge et av kravene 1–19.
21. Rekombinant vektor som omfatter nukleinsyre ifølge krav 20.
22. Rekombinant celle som omfatter nukleinsyre ifølge krav 20 eller rekombinant vektor ifølge krav 21.
23. Farmasøytisk sammensetning som omfatter antistoff ifølge et av kravene 1–19 og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.
24. Steril beholder som omfatter farmasøytisk sammensetning ifølge krav 23, der beholderen er valgt fra gruppen som består av en flaske og en sprøyte.
25. Antistoff ifølge et av kravene 1–19 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 23 til bruk i medisinsk terapi.
26. Antistoff ifølge et av kravene 1–19 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 23 til bruk for å behandle et individ som har en komplement-mediert sykdom eller lidelse, der den komplement-medierte sykdommen eller lidelsen er kuldeagglutinin sykdom.
27. Antistoff eller farmasøytisk sammensetning til bruk ifølge krav 26, der bruken skjer ved intravenøs, subkutan eller intratekal administrering.
28. Antistoff eller farmasøytisk sammensetning til bruk ifølge krav 26 eller krav 27, der antistoffet skal administreres i en mengde som sørger for et maksimalt serumnivå på fra ca. 1 µg/ml til ca. 1 mg/ml.