



(12) Translation of new
European patent specification
After opposition procedure

(11) NO/EP 2956477 B2

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

C07K 14/755 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.04.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.11.18
(45)	Decision of the opposition in EPO	2024.01.24
	Decision of the opposition in NIPO	2024.04.15
(86)	European Application Nr.	14751254.5
(86)	European Filing Date	2014.02.14
(87)	The European Application's Publication Date	2015.12.23
(30)	Priority	2013.02.15, US, 201361765626 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	TAN, Siyuan, 53 Buckman Drive, Lexington, Massachusetts 02421, USA PETERS, Robert, T., 53 Parkinson Street, Needham, Massachusetts 02492, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	OPTIMIZED FACTOR VIII GENE
(56)	References Cited:	WO-A2-2011/004361, WO-A1-2012/170289, WO-A1-03/100053, US-B1- 6 924 365, US-A1- 2009 017 533, WO-A1-2011/005968, WO-A2-2007/149852, WO-A1-2009/075772, US-A1- 2010 284 971, WO-A2-2013/009627, US-A1- 2004 147 436, US-A1- 2009 042 283, US-A1- 2013 024 960, US-B1- 6 316 226, LIND, P. ET AL.: "Novel forms of B-domain-deleted recombinant factor VIII molecules. Construction and biochemical characterization.", European Journal of Biochemistry, Published by Springer-Verlag on behalf of the Federation of European Biochemical Societies, vol. 232., no. 01., 1 August 1995 (1995-08-01), pages 19-27., ISSN: 0014-2956, DOI: 10.1111/j.1432- 1033.1995.tb20776.x Comparison of in vivo FVIII activity after expression with codon optimised FVIII (SEQ ID: 1) and non-optimised FVIII (SEQ ID: 3)

William R. Strohl: "Fusion Proteins for Half-Life Extension of Biologics as a Strategy to Make Biobetters", BIODRUGS, Adis International Ltd., NZ, vol. 29, no. 4, 1 August 2015 (2015-08-01), pages 215-239, NZ ISSN: 1173-8804, DOI: 10.1007/s40259-015-0133-6

Sequence alignment of SEQ ID NOs: 1 and 3 of the opposed patent

SANDBERG H, ET AL.: "STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF B-DOMAIN DELETED RECOMBINANT FACTOR VIII", Seminars in Hematology, W.B. Saunders Co., US, vol. 38, no. 02, SUPPL. 04, 1 April 2001 (2001-04-01), pages 04-12, US ISSN: 0037-1963, DOI: 10.1053/shem.2001.25888

Comparison of codon usage frequency in SEQ ID NO: 1 and SEQ ID: 3 of the Patent and SEQ ID: 5 of D1

Anonymous: "European Commission Approves ReFacto AF(TM) as a Variation to the Refacto(R) Marketing Authorisation", Europapress Europapress, 11 March 2009 (2009-03-11), pages 1-3, Retrieved from the Internet: URL: <https://www.europapress.es/comunicados/empresas-00908/noticia-comunicado-europea-n-commission-approves-refacto-aftm-as-variation-to-the-refactor-marketing-authorisation-20090311172203.html> [retrieved on 2022-06-29]

Sequence alignment of SEQ ID NO: 1 of the opposed patent and SEQ IDNOs: 4-6 of D1

Anonymous: "Search Orphan Drug Designations and Approvals", FDA FDA, 2 August 1996 (1996-08-02), pages 1-2, Retrieved from the Internet:

URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=094495> [retrieved on 2022-06-29]

VEHAR et al.: Nature, vol. 312, no. 5992, 22 November 1984 (1984-11-22), pages 337-42,

W. Cao et al: "Factor VIII accelerates proteolytic cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13", Proceedings of the National Academy of Sciences, National Academy of Sciences, vol. 105, no. 21, 27 May 2008 (2008-05-27), pages 7416-7421, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.0801735105

N. J. WARD ET AL: "Codon optimization of human factor VIII cDNAs leads to high-level expression", BLOOD, vol. 117, no. 3, 20 January 2011 (2011-01-20), pages 798-807, XP055052195, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2010-05-282707

N. J. Ward et al: "Codon optimization of human factor VIII cDNAs leads to high-level expression", Blood, vol. 117, no. 3, 20 January 2011 (2011-01-20), pages 798-807, ISSN: 00064971, DOI: 10.1182/blood-2010-05-282707

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 nukleinsyremolekyl som omfatter en nukleotidsekvens som i det minste er 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% eller 100% identisk med SEQ ID NO: 1, hvor
5 nukleotidsekvensen koder for et polypeptid med faktor-VIII-aktivitet.
2. Nukleinsyremolekylet ifølge krav 1, hvor nukleotidsekvensen koder for FVIII med slettet B-domene.
- 10 3. Nukleinsyremolekylet ifølge krav 1 eller 2, hvor nukleotidsekvensen har ett eller flere av de følgende egenskapene:
 - (a) nukleotidsekvensen inneholder en høyere prosentandel av G/C-nukleotider sammenlignet med SEQ ID NO: 3;
 - (b) nukleotidsekvensen inneholder færre MARS/ARS-sekvenser sammenlignet med SEQ
15 ID NO: 3;
 - (c) nukleotidsekvensen ikke inneholder spleisstedet GGTGAT (SEQ ID NO: 7);
 - (d) nukleotidsekvensen inneholder færre destabiliserende elementer (SEQ ID NO: 8 og SEQ ID NO: 9) i forhold til SEQ ID NO: 3;
 - (e) nukleotidsekvensen ikke inneholder en poly-T-sekvens (SEQ ID NO: 10);
 - 20 (f) nukleotidsekvensen ikke inneholder en poly-A-sekvens (SEQ ID NO: 11); eller
 - (g) den humane kodon-adapsjons-indeksen økes i forhold til SEQ ID NO: 3.
4. Nukleinsyremolekylet ifølge krav 3, hvor
 - (a) den humane kodon-adapsjons-indeksen er i det minste ca. 0,75, i det minste ca. 0,76,
25 i det minste ca. 0,77, i det minste ca. 0,78, i det minste ca. 0,79, i det minste ca. 0,80, i det minste ca. 0,81, i det minste ca. 0,82, i det minste ca. 0,83, i det minste ca. 0,84, i det minste ca. 0,85, i det minste ca. 0,86, i det minste ca. 0,87 eller i det minste ca. 0,88;
 - (b) prosentandelen av G/C-nukleotider er i det minste ca. 45%, i det minste ca. 46%, i det minste ca. 47%, i det minste ca. 48%, i det minste ca. 49% eller i det minste ca. 50%;
 - 30 (c) nukleotidsekvensen inneholder maksimalt en MARS/ARS-sekvens; eller
 - (d) nukleotidsekvensen inneholder maksimalt 4 destabiliserende elementer.
5. Nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som videre omfatter en heterolog nukleotidsekvens.
35
6. Nukleinsyremolekylet ifølge krav 5, hvor den heterologe nukleotidsekvensen koder for en heterolog aminosyresekvens som er en forlengelse av halveringstiden.

7. Nukleinsyremolekylet ifølge krav 6, hvor den heterologe aminosyresekvensen er en immunoglobulin-konstant-region eller en del derav, transferrin, albumin eller en PAS-sekvens.
- 5 8. Nukleinsyremolekylet ifølge krav 7, hvor den heterologe aminosyresekvensen er en Fc-region.
9. Nukleinsyremolekylet ifølge krav 1, hvor nukleotidsekvensen omfatter SEQ ID NO: 1.
- 10 10. En vektor som omfatter nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9.
- 15 11. Vektoren ifølge krav 10, hvor vektoren er valgt fra en adenovirus-vektor, en lentivirus-vektor, en baculovirus-vektor, en Epstein-Barr-virus-vektor, en papovavirus-vektor, en vacciniavirus-vektor, en herpes-simplex-virus-vektor og et adeno-assosiert virus- (AAV) vektor.
- 20 12. En vertscelle som omfatter nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller vektoren ifølge krav 10 eller 11.
- 25 13. En fremgangsmåte for å produsere et polypeptid med faktor-VIII-aktivitet, som omfatter: dyrking av vertscellen ifølge krav 12 under betingelser hvorved et polypeptid med faktor-VIII-aktivitet produseres; og utvinning av polypeptidet med faktor-VIII-aktivitet.
14. Nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller vektoren ifølge krav 10 eller 11, for bruk ved behandling av en blødningsforstyrrelse i et subjekt som har behov for det.