



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3091997 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/36 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.10.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.07.06
(86)	European Application Nr.	15735473.9
(86)	European Filing Date	2015.01.09
(87)	The European Application's Publication Date	2016.11.16
(30)	Priority	2014.01.10, US, 201461926226 P 2014.05.02, US, 201461988104 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Bioverativ Therapeutics Inc., 225 Second Avenue, Waltham, MA 02451, USA
(72)	Inventor	CHHABRA, Ekta Seth, 1550 Worcester Road Unit 128, Framingham, Massachusetts 01702, USA LIU, Tongyao, 53 Buckman Drive, Lexington, Massachusetts 02421, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	FACTOR VIII CHIMERIC PROTEINS AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/091122 US-A1- 2012 289 468 US-A1- 2009 192 076 WO-A1-2013/122617 US-A1- 2011 183 907 WO-A2-2014/011819 SCHELLENBERGER ET AL.: 'A RECOMBINANT POLYPEPTIDE EXTENDS THE IN VIVO HALF-LIFE OF PEPTIDES AND PROTEINS IN A TUNABLE MANNER' NATURE BIOTECHNOLOGY vol. 27, no. 12, 01 December 2009, pages 1186 - 1190, XP002665891 DOI: 10.1038/NBT.1588

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. Kimært protein som omfatter
 - (i) et første polypeptid, som omfatter
 - 5 (a) et faktor VIII («FVIII»)-protein,
 - (b) en XTEN av det første polypeptidet, og
 - (c) en første Fc-region,der FVIII-proteinet har en FVIII-aktivitet; og
 - (ii) et andre polypeptid, som omfatter
 - 10 (a) et von Willebrand-faktor («VWF»)-fragment som omfatter en aminosyresekvens som er minst 99 % identisk med aminosyresekvensen som er presentert i aminosyrene 764 til 1240 hos SEKV ID NR: 21,
 - (b) en XTEN av det andre polypeptidet,
 - (c) en spaltbar 10–50 aminosyre-linker som omfatter en a2-region av FVIII som omfatter
 - 15 aminosyresekvensen fra Glu720 til Arg740 av FVIII-en som korresponderer med SEKV ID NR: 65, der a2-regionen er i stand til å bli spaltet av trombin, og
 - (d) en andre Fc-region,der VWF-fragmentet binder seg til FVIII-proteinet;der XTEN-en av det andre polypeptidet omfatter aminosyresekvensen som er presentert i
 - 20 SEKV ID NR: 58;der XTEN-en av det første polypeptidet omfatter aminosyresekvensen som er presentert i SEKV ID NR: 8;der den første Fc-regionen er assosiert med den andre Fc-regionen ved en disulfidbinding; og
- 25 der det kimære proteinets halvliv er forlenget sammenliknet med et FVIII-protein uten VWF-fragmentet.
-
2. Kimært protein som omfatter
 - (i) et første polypeptid, som omfatter
 - 30 (a) et faktor VIII («FVIII»)-protein,
 - (b) en XTEN av det første polypeptidet, og
 - (c) en første Fc-region,der FVIII-proteinet har en FVIII-aktivitet; og
 - (ii) et andre polypeptid, som omfatter
 - 35 (a) et von Willebrand-faktor («VWF»)-fragment som omfatter en aminosyresekvens som er minst 99 % identisk med aminosyresekvensen som er presentert i aminosyrene 764 til 1240 hos SEKV ID NR: 21,
 - (b) en XTEN av det andre polypeptidet,

- (c) en spaltbar 10–50 aminosyre-linker som omfatter en a2-region av FVIII som omfatter aminosyresekvensen fra Glu720 til Arg740 av FVIII-en som korresponderer med SEKV ID NR: 65, der a2-regionen er i stand til å bli spaltet av trombin, og
- (d) en andre Fc-region,
- 5 der VWF-fragmentet binder seg til FVIII-proteinet,
 der VWF-fragmentet inneholder en annen aminosyre enn cystein som er substituert for en rest som korresponderer med restene 1099 og 1142 hos SEKV ID NR: 21;
 der XTEN-en av det andre polypeptidet omfatter aminosyresekvensen som er presentert i SEKV ID NR: 58;
- 10 der XTEN-en av det første polypeptidet omfatter aminosyresekvensen som er presentert i SEKV ID NR: 8;
 der den første Fc-regionen er assosiert med den andre Fc-regionen ved en disulfidbinding;
 og
 der det kimære proteinets halvliv er forlenget sammenliknet med et FVIII-protein uten
- 15 VWF-fragmentet.
3. Kimært protein ifølge krav 1 eller 2, der FVIII-proteinet er en dobbeltkjedet FVIII-isoform.
- 20 4. Kimært protein ifølge krav 3, der den dobbeltkjedede FVIII-isoformen omfatter en første kjede som omfatter en tung kjede av FVIII, og en andre kjede som omfatter en lett kjede av FVIII, der den tunge kjeden og den lette kjeden er assosiert med hverandre ved en metallbinding.
- 25 5. Kimært protein ifølge krav 1 eller 2, der FVIII-proteinet er en enkeltkjedet FVIII-isoform.
6. Kimært protein ifølge et av kravene 1, 2 eller 5, der FVIII-proteinet har en aminosyresekvens som er minst 99 % identisk med aminosyrene 1 til 1438 hos SEKV ID
- 30 NR: 67, og der FVIII-proteinet har levringsaktivitet.
7. Kimært protein ifølge krav 6, der XTEN-en av det første polypeptidet er inserert umiddelbart nedstrøms resten som korresponderer med resten 745 hos SEKV ID NR: 67.
- 35 8. Kimært protein ifølge et av kravene 1–7, der det andre polypeptidet omfatter et D'-domene og et D3-domene hos VWF som er fusjonert til den andre Fc-regionen ved XTEN-en av det andre polypeptidet imellom,
 der XTEN-sekvensen inneholder mindre enn 288 aminosyrerester, og

der XTEN-en av det andre polypeptidet er fusjonert til den andre Fc-regionen ved den spaltbare linker.

9. Kimært protein ifølge krav 2, der VWF-fragmentet inneholder en alaninrest som er substituert for restene som korresponderer med restene 1099 og 1142 hos SEKV ID NR: 21.

10. Kimært protein ifølge et av kravene 1–9, der den første Fc-regionen og den andre Fc-region er identiske.

11. Kimært protein ifølge krav 10, der den første Fc-regionen og den andre Fc-regionen er derivert fra humant IgG1.

12. Kimært protein ifølge krav 8, der VWF-fragmentet ytterligere omfatter D1-domenet, D2-domenet, eller D1- og D2-domenene hos VWF.

13. Kimært protein ifølge krav 12, der:

(i) det første polypeptidet omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen med SEKV ID NR: 70; og

(ii) det andre polypeptidet omfatter en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyresekvensen med SEKV ID NR: 197.

14. Kimært protein ifølge krav 13, der:

(i) det første polypeptidet omfatter en aminosyresekvens som er minst 99 % identisk med aminosyresekvensen med SEKV ID NR: 70; og

(ii) det andre polypeptidet omfatter en aminosyresekvens som er minst 99 % identisk med aminosyresekvensen med SEKV ID NR: 197.

15. Kimært protein ifølge et av kravene 1–14, der det kimære proteinet kan oppnås ved en framgangsmåte for å lage det kimære proteinet, som omfatter

(a) å transifisere en vertcelle som omfatter et polynukleotid eller et sett med polynukleotider som koder det kimære proteinet, og

b) å dyrke vertcellen i et kulturmedium under forhold som er egnet for å uttrykke det kimære proteinet, der det kimære proteinet blir uttrykt,

der polynukleotidet eller settet med polynukleotider omfatter nukleinsyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 172 som koder det første polypeptidet.

16. Kimært protein ifølge et av kravene 1–15, der det første polypeptidet omfatter aminosyresekvensen med SEKV ID NR: 173.
17. Kimært protein ifølge et av kravene 1–11, der VWF-fragmentet består av D¹-domenet og D3-domenet.
18. Polynukleotid eller sett med polynukleotider som koder kimært protein ifølge et av kravene 1 til 14 og 17.
19. Vektor eller sett med vektorer som omfatter polynukleotid eller sett med polynukleotider ifølge krav 18 og én eller flere promotorer som er funksjonelt forbundet med polynukleotidet eller settet med polynukleotider.
20. Vertcelle som omfatter polynukleotid eller sett med polynukleotider ifølge krav 18 eller vektor eller sett med vektorer ifølge krav 19.
21. Stabil cellelinje som omfatter vertcelle ifølge krav 20.
22. Farmasøytisk sammensetning som omfatter kimært protein ifølge et av kravene 1 til 11 og 15 til 17 og en farmasøytisk akseptabel bærer.
23. Kimært protein ifølge et av kravene 1 til 11 og 15 til 17 til bruk i behandling av en blødersykdom eller -tilstand hos et individ som trenger det.
24. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 22 til bruk i behandling av en blødersykdom eller -tilstand hos et individ som trenger det.
25. Kimært protein ifølge et av kravene 1 til 11 og 15 til 17 til bruk i behandling av hemofili A hos et individ som trenger det.
26. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 22 til bruk i behandling av hemofili A hos et individ som trenger det.