



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3723858 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 7/02 (2006.01)
C07K 16/36 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.10.27
(86)	European Application Nr.	19836806.0
(86)	European Filing Date	2019.12.20
(87)	The European Application's Publication Date	2020.10.21
(30)	Priority	2018.12.21, GB, 201820977 2019.05.15, GB, 201906816 2019.06.07, GB, 201908190
(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	Kymab Limited, The Bennet Building (B930) Babraham Research Campus, Cambridge CB22 3AT, Storbritannia
(72)	Inventor	WANG, Wei, c/o Kymab LimitedThe Bennet Building B930Babraham Research Campus, Cambridge CB22 3AT, Storbritannia LEE, E-Chiang, c/o Kymab LimitedThe Bennet Building B930Babraham Research Campus, Cambridge CB22 3AT, Storbritannia BLACKWOOD, John, Kenneth, c/o Kymab LimitedThe Bennet Building B930Babraham Research Campus, Cambridge CB22 3AT, Storbritannia MAGLIOZZI, Roberto, c/o Kymab LimitedThe Bennet Building B930Babraham Research Campus, Cambridge CB22 3AT, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **FIXAFX BISPECIFIC ANTIBODY WITH COMMON LIGHT CHAIN**

(56) References

Cited:

US-A1- 2005 058 640

US-A1- 2016 222 129

CA-A1- 3 027 018

WO-A2-2018/098363

IDO PAZ-PRIEL ET AL: "Immunogenicity of Emicizumab in People with Hemophilia A (PwHA): Results from the HAVEN 1-4 Studies", BLOOD, vol. 132, 29 November 2018 (2018-11-29), page 633, XP055683059,

HOAD R B ET AL: "Characterisation of monoclonal antibodies to human factor X/Xa initial observations with a quantitative ELISA procedure", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.,AMSTERDAM, NL, vol. 136, no. 2, 15 February 1991 (1991-02-15), pages 269-278, XP023974087, ISSN: 0022-1759, DOI: 10.1016/0022-1759(91)90013-6 [retrieved on 1991-02-15]

ZENJIRO SAMPEI ET AL: "Identification and Multidimensional Optimization of an Asymmetric Bispecific IgG Antibody Mimicking the Function of Factor VIII Cofactor Activity", PLOS ONE, vol. 8, no. 2, 28 February 2013 (2013-02-28), pages 1-13, XP055553036, DOI: 10.1371/journal.pone.0057479

NAOKI UCHIDA ET AL: "A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects", BLOOD, vol. 127, 1 December 2015 (2015-12-01), pages 1633-1641, XP055442821, DOI: 10.1182/blood-2015-06-

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. Bispesifikt antistoff som binder FIXa og FX og katalyserer FIXa-mediert aktivering av FX, der antistoffet omfatter to tung–lette kjedepar av immunglobulin, der et første tung–lett kjedepar omfatter en FIXa-bindende Fv-region som omfatter et første VH-domene som er paret med et første VL-domene, og et andre tung–lett kjedepar omfatter en FX-bindende Fv-region som omfatter et andre VH-domene som er paret med et andre VL-domene, der det første VH-domenet omfatter et sett med HCDR-er som omfatter HCDR1, HCDR2 og HCDR3 med definerte aminosyresekvenser, der HCDR1 er SEKV ID NR: 441, HCDR2 er SEKV ID NR: 436 og HCDR3 er SEKV ID NR: 433, og der det første VH-domenet er minst 95 % identisk med N1280H VH-domenet SEKV ID NR: 443 på aminosyresekvensnivå;
det andre VH-domenet omfatter et sett med HCDR-er som omfatter HCDR1, HCDR2 og HCDR3 med definerte aminosyresekvenser, der HCDR1 er SEKV ID NR: 598, HCDR2 er SEKV ID NR: 467 og HCDR3 er SEKV ID NR: 565, og der det andre VH-domenet er minst 95 % identisk med T0999H VH-domenet SEKV ID NR: 632 på aminosyresekvensnivå, og
det første VL-domenet og det andre VL-domenet hvert omfatter et sett med LCDR-er som omfatter LCDR1, LCDR2 og LCDR3 med definerte aminosyresekvenser, der LCDR1 er SEKV ID NR: 6, LCDR2 er SEKV ID NR: 7 og LCDR3 er SEKV ID NR: 8, og der det første VL-domenet og det andre VL-domenet er minst 95 % identisk med 0128L VL-domenet SEKV ID NR: 10 på aminosyresekvensnivå.
2. Bispesifikt antistoff ifølge et foregående krav, der det første VH-domenet har minst 96 %, minst 97 %, minst 98 % eller minst 99 % aminosyresekvensidentitet med N1280H VH-domenet SEKV ID NR: 443.
3. Bispesifikt antistoff ifølge krav 1 eller krav 2, der det første VH-domenet er N1441H VH-domenet SEKV ID NR: 456.
4. Bispesifikt antistoff ifølge krav 1 eller krav 2, der det første VH-domenet er N1280H VH-domenet SEKV ID NR: 443.
5. Bispesifikt antistoff ifølge et foregående krav, der det andre VH-domenet omfatter SEKV ID NR: 632.

- 2 -

6. Bispesifikt antistoff ifølge et foregående krav, der det første VL-domenet og det andre VL-domenet hvert har minst 96 %, minst 97 %, minst 98 % eller minst 99 % aminosyresekvensidentitet med 0128L SEKV ID NR: 10.

7. Bispesifikt antistoff ifølge et foregående krav, der det første VL-domenet og det andre VL-domenet er identiske i aminosyresekvens.

8. Bispesifikt antistoff ifølge krav 7, der det første VL-domenet og det andre VL-domenet omfatter 0325L-aminosyresekvens SEKV ID NR: 416.

9. Bispesifikt antistoff ifølge et foregående krav, der hvert tung-lette kjedepar ytterligere omfatter et konstant CL-domene som er parets med et CH1-domene.

10. Bispesifikt antistoff ifølge et foregående krav, der de tung-lette kjedeparene omfatter en felles lett kjede.

11. Bispesifikt antistoff ifølge krav 10, der den felles lette kjeden omfatter CL-aminosyresekvensen SEKV ID NR: 146 av den lette kjeden 0128L.

12. Bispesifikt antistoff ifølge krav 11, der den felles lette kjeden er den lette kjeden 0325L med SEKV ID NR: 414.

13. Bispesifikt antistoff ifølge et foregående krav, der den tunge kjeden i hver tung-lette kjede omfatter en konstant tungkjederegion, og der det første og det andre tung-lette kjedeparet forener seg slik at de danner tetramert immunglobulin ved å dimerisere de konstante tungkjederegionene.

14. Bispesifikt antistoff ifølge krav 13, der den konstante tungkjederegionen i det første tung-lette kjedeparet omfatter en ulik aminosyresekvens fra den konstante tungkjederegionen i det andre tung-lette kjedeparet, der de ulike aminosyresekvensene er konstruert slik at de fremmer heterodimerisering av de konstante tungkjederegionene.

15. Bispesifikt antistoff ifølge krav 14, der de konstante tungkjederegionene omfatter knapper-i-hull-mutasjoner eller ladningspar-mutasjoner.

16. Bispesifikt antistoff ifølge krav 14, der den konstante tungkjederegionen i ett (f.eks. det første) tung-lett kjedepar er en konstant humant IgG4-region som

- 3 -

omfatter substitusjon K439E, og der den konstante tungkjederegionen i det hine (f.eks. det andre) tung–lette kjedeparet er en IgG4-region som omfatter substitusjon E356K, der nummereringen av den konstante regionen er i henhold til EU-nummereringssystemet.

17. Bispesifikt antistoff ifølge et av kravene 13 til 16, der den konstante tungkjederegionen i ett eller begge de tung–lette kjedeparene er en konstant humant IgG4-region som omfatter substitusjon S228P, der nummereringen av den konstante regionen er i henhold til EU-nummereringssystemet.

18. Bispesifikt antistoff ifølge et av kravene 13 til 17, der den konstante tungkjederegionen i ett (f.eks. det første) tung–lett kjedepar omfatter SEKV ID NR: 409, og den konstante tungkjederegionen i det hine (f.eks. det andre) tung–lette kjedeparet omfatter SEKV ID NR: 410.

19. Bispesifikt antistoff ifølge et av kravene 13 til 18, som omfatter en første tung kjede som omfatter en første VH-domene-aminosyresekvens SEKV ID NR: 456 eller SEKV ID NR: 443,
en andre tung kjede som omfatter en andre VH-domene-aminosyresekvens SEKV ID NR: 632, og
en felles lett kjede som omfatter en VL-domene-aminosyresekvens SEKV ID NR: 416.

20. Bispesifikt antistoff ifølge et av kravene 13 til 19, som omfatter
en første tung kjede som omfatter aminosyresekvens SEKV ID NR: 426
en andre tung kjede som omfatter aminosyresekvens SEKV ID NR: 421, og
en felles lett kjede som omfatter aminosyresekvens SEKV ID NR: 414.

21. Bispesifikt antistoff ifølge et av kravene 13 til 19, som omfatter
en første tung kjede som omfatter aminosyresekvens SEKV ID NR: 419,
en andre tung kjede som omfatter aminosyresekvens SEKV ID NR: 421, og
en felles lett kjede som omfatter aminosyresekvens SEKV ID NR: 414.

22. Bispesifikt antistoff ifølge et av kravene 1 til 21, der antistoffet er humant IgG.

23. Bispesifikt antistoff ifølge krav 22, der antistoffet er humant IgG4.

24. Isolert nukleinsyre som koder et antistoff ifølge et foregående krav.

25. Vertcelle *in vitro* som omfatter rekombinant DNA som koder en tung kjede fra antistoff som omfatter et første VH-domene ifølge et av kravene 1 til 23, en tung kjede fra antistoff som omfatter et andre VH-domene ifølge et av kravene 1 til 23, og en lett kjede fra antistoff som omfatter et første eller andre VL-domene ifølge et av kravene 1 til 23.

26. Vertcelle ifølge krav 25 som omfatter rekombinant DNA som koder en første tung kjede som omfatter aminosyresekvens SEKV ID NR: 426 eller SEKV ID NR: 419, en andre tung kjede som omfatter aminosyresekvens SEKV ID NR: 421, og en felles lett kjede som omfatter aminosyresekvens SEKV ID NR: 414.

27. Sett (kit) for å framstille et bispesifikt antistoff ifølge et av kravene 1 til 23, som omfatter en tung kjede fra antistoff som omfatter et første VH-domene ifølge et av kravene 1 til 23, eller nukleinsyre som koder den tunge kjeden, en tung kjede fra antistoff som omfatter et andre VH-domene ifølge et av kravene 1 til 23, eller nukleinsyre som koder den tunge kjeden, en lett kjede fra antistoff som omfatter et første VL-domene ifølge et av kravene 1 til 23, eller nukleinsyre som koder den lette kjeden, og en lett kjede fra antistoff som omfatter et andre VL-domene ifølge et av kravene 1 til 23, eller nukleinsyre som koder den lette kjeden.

28. Sett (kit) ifølge krav 27, som omfatter en første tung kjede som omfatter aminosyresekvens SEKV ID NR: 426 eller SEKV ID NR: 419, eller nukleinsyre som koder den første tunge kjeden, en andre tung kjede som omfatter aminosyresekvens SEKV ID NR: 421, eller nukleinsyre som koder den andre tunge kjeden, og en felles lett kjede som omfatter aminosyresekvens SEKV ID NR: 414, eller nukleinsyre som koder den felles lette kjeden.

29. Framgangsmåte for å framstille et bispesifikt antistoff ifølge et av kravene 1 til 23, som omfatter å dyrke vertceller ifølge krav 25 eller krav 26 under forhold for å uttrykke det bispesifikke antistoffet, og hente ut det bispesifikke antistoffet fra vertcellekulturen.

- 5 -

30. Sammensetning som omfatter bispesifikt antistoff ifølge et av kravene 1 til 23, eller isolert nukleinsyre ifølge krav 24, i løsning med et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.

31. Sammensetning ifølge krav 30 til bruk i framgangsmåte for å behandle menneskekroppen med terapi.