



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2946206 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G01N 33/48 (2006.01)
C12Q 1/56 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.06.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.09
(86)	European Application Nr.	14740167.3
(86)	European Filing Date	2014.01.17
(87)	The European Application's Publication Date	2015.11.25
(30)	Priority	2013.01.20, US, 201361754600 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	Dyax Corp., 300 Shire Way, Lexington, MA 02421, USA
(72)	Inventor	JOSEPH, Kusumam, 2864 Colonnade Drive, Mt. Pleasant, SC 29466, USA KAPLAN, Allen, P., 17 Logan Street, Charleston, SC 29401, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	EVALUATION, ASSAYS AND TREATMENT OF PKAL-MEDIATED DISORDERS
(56)	References Cited:	US-B2- 7 998 679 US-A- 4 849 353 MARC RIEDL: "Hereditary Angioedema Therapy: Kallikrein Inhibition and Bradykinin Receptor Antagonism", WORLD ALLERGY ORGANIZATION JOURNAL, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 3, no. Suppl 3, 15 September 2010 (2010-09-15), pages S34-S38, XP021147609, ISSN: 1939-4551, DOI: 10.1097/1939-4551-3-S3-S34 GOVERS-RIEMSLAG J W P ET AL: "The plasma kallikrein-kinin system and risk of cardiovascular disease in men.", JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS : JTH SEP 2007, vol. 5, no. 9, September 2007 (2007-09), pages 1896-1903, XP002760042, ISSN: 1538-7933 WAYTES, A ET AL.: 'Treatment Of Hereditary Angioedema With A Vapor-Heated C1 Inhibitor Concentrate.' NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. vol. 334, no. 25, 20 June 1996, pages 1630 - 1634, XP055271353 SCHNEIDER, L ET AL.: 'Critical Role Of Kallikrein In Hereditary Angioedema Pathogenesis: A Clinical Trial Of Ecallantide, A Novel Kallikrein Inhibitor.' JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY. vol. 120, no. 2, August 2007, pages 416 - 422, XP022199100

SCHNEIDER ET AL: "Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: A clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor", JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 120, no. 2, 29 July 2007 (2007-07-29) , pages 416-422, XP022199100, ISSN: 0091-6749, DOI: 10.1016/J.JACI.2007.04.028

J. A. KENNISTON ET AL: "Inhibition of Plasma Kallikrein by a Highly Specific Active Site Blocking Antibody", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 289, no. 34, 26 June 2014 (2014-06-26), pages 23596-23608, XP55215056, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M114.569061

KONRAD BORK: "Current Management Options for Hereditary Angioedema", CURRENT ALLERGY AND ASTHMA REPORTS, CURRENT SCIENCE INC, NEW YORK, vol. 12, no. 4, 23 June 2012 (2012-06-23), pages 273-280, XP035080265, ISSN: 1534-6315, DOI: 10.1007/S11882-012-0273-4

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. Fremgangsmåte, som omfatter:

- 5 å bringe en prøve som inneholder plasmaprotease-C1-inhibitor (C1-INH) i kontakt med et oppfangingsreagens, som immobiliseres på et substrat, og
 å måle i prøven et nivå av funksjonell C1-INH som binder til oppfangingsreagenset; hvori oppfangingsreagenset omfatter:
- 10 i) en aktiv form av faktor XII eller et C1-INH-bindende fragment derav,
 ii) en aktiv form av plasmakallikrein eller et C1-INH-bindende fragment derav, eller
 iii) en kombinasjon av i) og ii).

- 2.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori nivået av funksjonell C1-INH som binder til oppfangingsmidlet måles ved anvendelse av et deteksjonsmiddel som binder C1-INH,
- 15 som eventuelt er et antistoff som binder C1-INH.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller krav 2, hvori nivået av funksjonell C1-INH som binder til oppfangingsmidlet måles av en enzymbundet immunosorbentanalyse (ELISA).

- 20 **4.** Fremgangsmåten ifølge ethvert av kravene 1 til 3, hvori prøven som inneholder funksjonell C1-INH oppnås fra et individ, hvori eventuelt prøven er en blodprøve eller en plasmaprøve, og hvori eventuelt individet har et symptom på en pKal-mediert forstyrrelse, symptomet er fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av: ødem, tilbakevendende hevelsesangrep; hevelse hvori hevelsen er helt eller overveiende
- 25 perifer; utslett; rødhet, smerte og hevelse i fravær av bevis for infeksjon; og ikke-histaminmediert ødem; eller eventuelt hvori eventuelt individet ikke har symptom på en pKal-mediert forstyrrelse på det tidspunktet prøven samles opp, ikke har noen historie av et symptom på en pKal-mediert forstyrrelse eller ingen historie av en pKal-mediert forstyrrelse.

- 30 **5.** Fremgangsmåten ifølge krav 4, hvori fremgangsmåten videre omfatter å identifisere individet som å være i fare for eller har en pKal-mediert forstyrrelse dersom nivået av funksjonell C1-INH som binder oppfangingsreagenset i prøven reduseres sammenlignet med en referanseverdi,
- 35 hvori den pKal-medierte forstyrrelsen fortrinnsvis er valgt fra gruppen som består av ikke-histaminavhengig idiopatisk angioødem, revmatoid artritt, Crohns sykdom, lupus, Alzheimers sykdom, septisk sjokk, brannskade, hjerneiskemi/reperfusjonsskade, cerebralt ødem, diabetisk retinopati, diabetisk nefropati, makulært ødem, vaskulitt,

arteriell eller venøs trombose, trombose forbundet med ventrikulære hjelpeanordninger eller stenter, heparinindusert trombocytopeni med trombose, tromboembolisk sykdom og koronar hjertesykdom med ustabil angina pectoris, ødem, øyesykdom, gikt, intestinal tarmsykdom, oral mukositt, nevropatisk smerte, inflammatorisk smerte,

- 5 ryggstenosedegenerativ ryggradssykdom, postoperativ ileus, aortaaneurisme, slitasjegikt, arvelig angioødem (HAE), lungeemboli, hjerneslag, hodetrauma eller peritumor hjerneødem, sepsis, akutt middels hjerteinfarkt (MCA), iskemisk hendelse (slag), restenose, systemisk lupus erytematose, nefritt, en autoimmun sykdom, en inflammatorisk sykdom, en kardiovaskulær sykdom, en nevrologisk sykdom, en sykdom
10 forbundet med feilfolding av protein, en sykdom forbundet med angiogenese, hypertensiv nefropati og diabetisk nefropati, allergiske og respiratoriske sykdommer og vevsskader.

6. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori individet er motstandsdyktig mot en antihistaminterapi, en kortikosteroidbehandling eller begge deler.

- 15 **7.** Sett for å detektere funksjonell plasmaprotease C1-inhibitor (C1-INH) i stand til å binde til et oppfangingsreagens, som omfatter:

a) et oppfangingsreagens immobilisert på et substrat, idet oppfangingsreagenset omfatter:

- 20 i) en aktiv form av faktor XII eller et C1-INH-bindende fragment derav;
ii) en aktiv form av kallikrein eller et C1-INH-bindende fragment derav; eller
iii) en kombinasjon av i) og ii);
b) et deteksjonsreagens som binder C1-INH; og eventuelt
c) C1-INH.

- 25 **8.** Settet ifølge krav 7, hvori deteksjonsreagenset er et anti-C1-INH-antistoff.

9. Fremgangsmåte for å evaluere en behandling av en pKal-mediert forstyrrelse i et individ, som omfatter:

- 30 å måle nivået av funksjonell plasmaprotease C1-inhibitor (C1-INH) som er i stand til å inhibere plasmakallikrein, faktor XII, eller begge deler i prøver oppsamlet fra individet før og etter behandlingen eller i løpet av behandlingen, idet prøven fortrinnsvis er en blodprøve eller en plasmaprøve; hvori nivåene av funksjonell C1-INH måles av fremgangsmåten ifølge ethvert av kravene 1-3; og
35 å evaluere effektiviteten av behandlingen basert på nivået av funksjonell C1-INH, hvori en økning av det funksjonelle C1-INH-nivået etter behandlingen eller i løpet av behandlingen indikerer at behandlingen er effektiv på individet;

hvorfor fortrinnsvis individet er en human HAE-pasient.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvorfor behandlingen involverer et kallikreinbindingsmiddel, en bradykinin-B2-reseptorangatonist eller et C1-INH-

5 erstatningsmiddel, fortrinnsvis involverer behandlingen DX-88, DX-2930 eller EPIKAL-2.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 9 eller krav 10, hvorfor nivået av funksjonell C1-INH måles av en fremgangsmåte som omfatter:

10 å bringe prøvene samlet fra individet med et oppfangingsreagens, som er immobilisert på et substrat; og

å måle et nivå av funksjonell C1-INH i prøven som binder til oppfangingsreagenset; hvorfor oppfangingsreagenset omfatter:

i) en aktiv form av faktor XII eller et C1-INH-bindende fragment derav,

ii) en aktiv form av plasmakallikrein eller et C1-INH-bindende fragment derav, eller

15 iii) en kombinasjon av i) og ii).

12. Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvorfor nivåene av funksjonell C1-INH måles ved anvendelse av et deteksjonsmiddel som binder C1-INH, som eventuelt er et antistoff som binder C1-INH.

20

13. Fremgangsmåten ifølge krav 11 eller krav 12, hvorfor nivået av funksjonell C1-INH måles av en enzymbundet immunosorbentanalyse (ELISA).