



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2948479 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/40 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.01.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.08.01
(86)	European Application Nr.	14740444.6
(86)	European Filing Date	2014.01.17
(87)	The European Application's Publication Date	2015.12.02
(30)	Priority	2013.01.20, US, 201361754607 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	SEXTON, Daniel, J., 59 Marvin Road, Melrose, MA 02176, USA FAUCETTE, Ryan, 1357 Massachusetts Avenue, Arlington, MA 02476, USA KENNISTON, Jon, A., 8 Longmeadow Road, Hingham, MA 02043, USA CONLEY, Greg, 73 Fremont Street, Arlington, MA 02474-3803, USA NIXON, Andrew, 41 Evergreen Lane, Hanover, MA 02339, USA TENHOOR, Christopher, 10 Wedgewood Drive, Hopkinton, MA 01748, USA ADELMAN, Burt, 210 Old Pickard Road, Concord, MA 01742, USA CHYUNG, Yung, 2521 Massachusetts Avenue, Lexington, MA 02421, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	EVALUATION AND TREATMENT OF BRADYKININ-MEDIATED DISORDERS
------	-------	--

(56)	References Cited:	US-A1- 2008 038 276, US-A1- 2012 201 756, RAYMOND P ET AL: "Quantification of des-Arg<9>-bradykinin using a chemiluminescence enzyme immunoassay: application to its kinetic profile during plasma activation", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.,AMSTERDAM, NL, vol. 180, no. 2, 27 March 1995 (1995-03-27), pages 247-257, XP004021047, ISSN: 0022-1759, DOI: 10.1016/0022-1759(94)00320-V, LADNER ET AL: "Discovery of Ecallantide: A Potent and Selective Inhibitor of Plasma Kallikrein", JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 119, no. 1, 1 January 2007 (2007-01-01), page S312, XP005757131, ISSN: 0091-6749, DOI: 10.1016/J.JACI.2006.12.591, Robert W Colman ET AL: "Studies on the Prekallikrein (Kallikreinogen) -Kallikrein Enzyme System of Human Plasma I. ISOLATION AND PURIFICATION OF PLASMA KALLIKREINS INTRODUCTION", Journal of clinical investigation, 1 January 1969 (1969-01-01), pages 11-22, XP055279109, Retrieved from the Internet:
------	-------------------	--

URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC322187/pdf/jcinvest00207-0027.pdf> [retrieved on 2016-06-09], US-A1- 2006 069 020, US-A1- 2011 200 611, CHARLES BLAIS ET AL: "The kallikrein-kininogen-kinin system: lessons from the quantification of endogenous kinins", PEPTIDES, vol. 21, no. 12, 1 December 2000 (2000-12-01), pages 1903-1940, XP055279044, AMSTERDAM, NL ISSN: 0196-9781, DOI: 10.1016/S0196-9781(00)00348-X, MAKOTO KATORI ET AL: "Evidence for the involvement of a plasma kallikrein-kinin system in the immediate hypotension produced by endotoxin in anaesthetized rats", BR. J. PHARMACOL, vol. 98, 1 January 1989 (1989-01-01), pages 1383-1391, XP055279078,, PHIPPS ET AL.: 'Plasma kallikrein mediates angiotensin II type 1 receptor-stimulated retinal vascular permeability.' HYPERTENSION vol. 53, no. 2, 05 January 2009, pages 175 - 181, XP055036001

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

- 5 **1.** Fremgangsmåte for å identifisere et individ som er i fare for eller har en plasmakallikrein (pKal)-mediert forstyrrelse, idet fremgangsmåten omfatter:
å måle et nivå av et spaltet høymolekylært kininogen (HMWK) og eventuelt et nivå av et intakt (HMWK) i en prøve til et individ;
å bestemme en verdi for den spaltede HMWK-en; og
- 10 å identifisere individet som å være i fare for eller ha en pKal-mediert forstyrrelse dersom verdien til den spaltede HMWK-en er over en referanseverdi,
hvor referanseverdien refererer til verdien av spaltet HMWK i et friskt individ;
og hvor den pKal-medierte forstyrrelsen er arvelig angioødem (HAE), revmatoid artritt, ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.
- 15 **2.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor verdien på den spaltede HMWK-en er prosentandelen av den spaltede HMWK-en i prøven.
- 3.** Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1-2, hvor nivåene av den spaltede HMWK-en og eventuelt intakt HMWK måles av et deteksjonsmiddel, som spesifikt binder spaltet HMWK sammenlignet med intakt HMWK, eller spesifikt binder intakt HMWK sammenlignet med spaltet HMWK, hvor eventuelt deteksjonsmidlet ikke binder kininogen med lav molekylvekt (LMWK).
- 20 **4.** Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvor deteksjonsmidlet er et antistoff; fortrinnsvis hvor antistoffet spesifikt binder spaltet HMWK sammenlignet med intakt HMWK, og eventuelt ikke binder LMWK, mer foretrukket hvor deteksjonsmidlet er et antistoff som binder til C-enden av den lette kjeden av spaltet HMWK.
- 25 **5.** Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 4, hvor nivåene av den intakte HMWK-en og spaltede HMWK-en måles ved Western blot-analyse.
- 6.** Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 5, hvor prøven er en blodprøve eller en plasmaprøve.
- 30 **7.** Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 6, hvor individet har et symptom på den pKal-medierte forstyrrelsen; eller hvor individet er resistent mot en antihistaminterapi,

en kortikosteroidbehandling eller begge deler.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori symptomet er ødem.

5 **9.** Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori symptomet er:

tilbakevendende hevelser;

hevelse hvori hevelsen er helt eller overveiende perifer; utslett;

rødhet, smerte og hevelse uten bevis på infeksjon; eller

ikke-histaminmediert ødem.

10

10. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 9, hvori individet ikke har et symptom på den pKal-medierte forstyrrelsen på det tidspunktet prøven tas, ikke har en historie om et symptom på den pKal-medierte forstyrrelsen eller ikke har noen historie av den pKal-medierte forstyrrelsen.

15

11. Fremgangsmåten ifølge ett av de foregående kravene som videre omfatter å bestemme om forstyrrelsen er mottagelig for behandling med en pKal-hemmer, hvori forstyrrelsen utsettes for behandling med en pKal-hemmer dersom verdien av spaltet HMWK er over referanseverdien.

20

12. Fremgangsmåte for å evaluere en behandling av en pKal-mediert forstyrrelse i et individ, idet fremgangsmåten omfatter:

å måle nivåer av en spaltet HMWK og eventuelt nivåer av et intakt HMWK i prøver oppsamlet fra individet før og etter behandlingen eller i løpet av behandlingen;

25 å bestemme en verdi av spaltet HMWK i hver prøve basert på nivåene av spaltet og eventuelt intakt HMWK i den samme prøven; og

å evaluere effektiviteten av behandlingen basert på endringer i verdiene av spaltet HMWK i prøvene før og etter behandlingen eller i løpet av behandlingen,

hvor den pKal-medierte forstyrrelsen er arvelig angioødem (HAE), revmatoid artritt,

30 ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.

13. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ved behandling av en pKal-mediert sykdom hos et individ, hvori sammensetningen omfatter en pKal-hemmer og en

farmasøytisk akseptabel bærer hvori individet har en verdi av spaltet kininogen med høy

35 molekylvekt (HMWK) som er over en referanseverdi, som refererer til verdien av spaltet

HMWK i et friskt individ; og hvori den pKal-medierte sykdommen er arvelig angioødem

(HAE), revmatoid artritt, ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.