



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3060582 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C12Q 1/37 (2006.01)**  
**C07K 16/40 (2006.01)**  
**C12Q 1/56 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2021.02.22                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2020.09.23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 14856778.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2014.10.17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2016.08.31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (30) | Priority                                                                   | 2013.10.21, US, 201361893505 P<br>2014.02.14, US, 201461939837 P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>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<br>FAUCETTE, Ryan, 1357 Massachusetts Avenue, Arlington, MA 02476, USA<br>KENNISTON, Jon, A., 8 Longmeadow Road, Hingham, MA 02043, USA<br>CONLEY, Gregory, P., 73 Fremont St., Arlington, MA 02474, USA<br>NIXON, Andrew, 41 Evergreen Lane, Hanover, MA 02339, USA<br>TENHOOR, Christopher, 10 Wedgewood Drive, Hopkinton, MA 01748, USA<br>ADELMAN, Burt, 215 First Suite 400, Cambridge, MA 02142, USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

---

|      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>ASSAYS FOR DETERMINING PLASMA KALLIKREIN SYSTEM BIOMARKERS</b>                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (56) | References<br>Cited: | US-A- 4 985 354<br>EP-A2- 0 210 029<br>US-A1- 2011 318 359<br>US-B2- 6 913 900<br>US-A1- 2008 299 549<br>WO-A2-2006/101387<br>US-B1- 6 242 210<br>US-A1- 2011 154 517<br>US-A1- 2005 223 416<br>WO-A2-2012/170945<br>M Cugno ET AL: "Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies", Blood, vol. |

- 89, no. 9 1 May 1997 (1997-05-01), pages 3213-3218, XP055346366, UNITED STATES Retrieved from the Internet: URL:<http://www.bloodjournal.org/content/bl oodjournal/89/9/3213.full.pdf>
- JOSEPH K ET AL: "Studies of the mechanisms of bradykinin generation in hereditary angioedema plasma", ANNALS OF ALLERGY, ASTHMA & IMMUNOLOGY, ARLINGTON HEIGHTS, IL, US, vol. 101, no. 3, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 279-286, XP026960155, ISSN: 1081-1206 [retrieved on 2008-09-01]
- J. D. PAGE ET AL: "An autoantibody to human plasma prekallikrein blocks activation of the contact system", BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, vol. 87, no. 1, 1 May 1994 (1994-05-01), pages 81-86, XP055347009, GB ISSN: 0007-1048, DOI: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb04874.x
- REDDIGARI S ET AL: "Quantification of human high molecular weight kininogen by immunoblotting with a monoclonal anti-light chain antibody", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.,AMSTERDAM, NL, vol. 119, no. 1, 21 April 1989 (1989-04-21), pages 19-25, XP023973489, ISSN: 0022-1759, DOI: 10.1016/0022-1759(89)90376-1 [retrieved on 1989-04-21]
- NGUYEN ET AL.: 'The Simple Western?: a gel-free, blot-free, hands-free Western blotting reinvention' NATURE METHODS vol. 8, 01 November 2011, pages 5- 6, XP055336385
- M. BERRETTINI ET AL: "Detection of In Vitro and In Vivo Cleavage of High Molecular Weight Kininogen in Human Plasma by Immunoblotting With Monoclonal Antibodies Address reprint requests to", BLOOD, vol. 68, no. 2, 1 August 1986 (1986-08-01) , pages 455-462, XP055335425,
- FEDERICA DEFENDI ET AL: "Enzymatic Assays for the Diagnosis of Bradykinin -Dependent Angioedema", PLOS ONE, vol. 8, no. 8, 5 August 2013 (2013 -08-05), page e70140, XP055346505, DOI: 10.1371/journal.pone.0070140
- S R Reddigari ET AL: "Monoclonal antibody to human high-molecular-weight kininogen recognizes its prekallikrein binding site and inhibits its coagulant activity", Blood, 1 August 1989 (1989-08-01), pages 695-702, XP055346722, UNITED STATES Retrieved from the Internet: URL:<http://www.bloodjournal.org/content/bl oodjournal/74/2/695.full.pdf>

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.** En *ex-vivo*-aktiveringsfremgangsmåte, som omfatter:

- 5           inkubering av en plasmaprøve, som er oppnådd fra et subjekt, med en aktivator av plasma-kallikrein-(pKal)-systemet, hvor aktivatoren er faktor XIIa (FXIIa);
- måling av nivåene av intakt kininogen med høy molekylvekt (HMWK), spaltet HMWK, eller begge deler, i plasmaprøven før og etter inkubasjonen; og
- bestemmelse av reduksjonen av intakt HMWK i prøven etter aktivering,
- 10          eventuelt hvor nivåene av intakt HMWK og spaltet HMWK måles ved Western-blot-analyse som fortrinnsvis er Protein-Simple-Western-blot-analyse.

**2.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor plasmaprøven og aktivatoren inkuberes i nærvær av en pKal-modulatorokandidat,

- 15          som eventuelt videre omfatter vurdering av aktiviteten av pKal-modulatorokandidaten på plasma-kallikrein.

**3.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, som videre omfatter vurdering om subjektet har eller er i fare for en sykdom som er assosiert med pKal; hvor et forhøyet nivå av spaltet

20          HMWK, sammenlignet til en forhåndsbestemt verdi, indikerer at subjektet har eller er i fare for sykdommen,

            hvor sykdommen er HAE.

**4.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor subjektet er en menneskelig pasient som har en

25          sykdom som er assosiert med pKal og som har blitt utsatt for en behandling av sykdommen; og hvor plasmaprøven er oppnådd etter eller i løpet av behandlingen, som eventuelt videre omfatter evaluering av effektiviteten av behandlingen; hvor et redusert nivå av spaltet HMWK, sammenlignet til det før behandlingen eller et redusert nivå av spaltet HMWK i løpet av behandlingen, indikerer at behandlingen er effektiv.

- 30          **5.** Fremgangsmåten ifølge krav 4, hvor pasienten har HAE og har blitt behandlet med en pKal-inhibitor,
- eventuelt hvor pKal-inhibitoren er DX2930.

**6.** En *ex-vivo*-analyse for bestemmelse av plasma-kallikrein-(pKal)-aktivitet i en plasmaprøve fra et subjekt, som omfatter:

5        inkubering av plasmaprøven med en pKal-systemaktivator i nærvær av et pKal-substrat, hvor pKal-systemaktivatoren er faktor XIIa, og måling av aktiviteten av pKal er basert på spaltningshastighet av substratet, og

eventuelt hvor analysen utføres i en mikroplate.

**7.** Analysen ifølge krav 6, hvor plasmaprøven inkuberes med aktivatoren, pKal-substratet og en pKal-modulator kandidat,

10        eventuelt hvor pKal-modulator kandidaten er en pKal-inhibitor kandidat.

**8.** Analysen ifølge krav 7, hvor pKal-modulator kandidaten er en pKal-inhibitor kandidat, som er et antistoff, som binder pKal;

15        hvor analysen eventuelt videre omfatter evaluering av inhiberingsaktiviteten av pKal-inhibitor kandidaten på pKal, hvor et redusert nivå av pKal-aktivitet i nærvær av pKal-inhibitor kandidaten, relatert til nivået av pKal-aktivitet i fravær av pKal-inhibitor kandidaten, indikerer at inhibitor kandidaten er effektiv.

**9.** Analysen ifølge et hvilket som helst av kravene 6-7, som videre omfatter vurdering om  
20        subjektet har eller er i fare for en sykdom som er assosiert med pKal; hvor et forhøyet nivå av pKal-aktivitet, sammenlignet med en forhåndsbestemt verdi, indikerer at subjektet har eller er i fare for sykdommen, hvor sykdommen er HAE.

25        **10.** Analysen ifølge et hvilket som helst av kravene 6-7, hvor subjektet er en menneskelig pasient som har en sykdom som er assosiert med pKal og som har blitt utsatt for en behandling av sykdommen; og deri prøven har blitt innhentet etter eller i løpet av behandlingen,  
30        som eventuelt videre omfatter evaluering av effektiviteten av behandlingen; hvor et redusert nivå av pKal-aktivitet, sammenlignet med det før behandlingen eller et redusert nivå av pKal-aktivitet i løpet av behandlingen, indikerer at behandlingen er effektiv, eventuelt hvor pasienten har HAE og har blitt behandlet med en pKal-inhibitor som fortrinnsvis er DX2930.