



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3096798 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 49/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.05.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.11.25
(86)	European Application Nr.	15740774.3
(86)	European Filing Date	2015.01.21
(87)	The European Application's Publication Date	2016.11.30
(30)	Priority	2014.01.21, US, 201461929716 P 2014.02.25, US, 201461944361 P 2014.07.07, US, 201462021397 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	CHYUNG, Yung, 2521 Massachusetts Avenue, Lexington, MA 02421, USA SEXTON, Daniel J., 59 Marvin Road, Melrose, MA 02176, USA TENHOOR, Christopher, 10 Wedgewood Drive, Hopkinton, MA 01748, USA KENNISTON, Jon A., 8 Longmeadow Road, Hingham, MA 02043, USA FAUCETTE, Ryan, 29 Birch Hill Road, Melrose, MA 02176, USA IARROBINO, Ryan, 43 Bean Road, Sterling, MA 01564, USA BIEDENKAPP, Joseph, 237 Tremont Street, Newton, MA 02458, USA ADELMAN, Burt, 210 Old Pickard Road, ConcordMA 01742, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	PLASMA KALLIKREIN BINDING PROTEINS AND USES THEREOF IN TREATING HEREDITARY ANGIOEDEMA
(56)	References Cited:	US-A- 5 444 156 WO-A2-2011/085103 US-A1- 2012 201 756 FRANK ET AL: "8. Hereditary angioedema", JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 121, no. 2, 29 January 2008 (2008-01-29), pages S398-S401, XP022431817, ISSN: 0091-6749, DOI: 10.1016/J.JACI.2007.07.057 CHYUNG ET AL.: 'A phase 1 study investigating DX-2930 in healthy subjects.' ANN ALLERGY

ASTHMA IMMUNOL vol. 113, no. 4, 26 June 2014, pages 460 - 466, XP029068455

KENNISTON ET AL.: 'Inhibition of plasma kallikrein by a highly specific active site blocking antibody.' J BIOL CHEM vol. 289, no. 34, 26 June 2014, ISSN 0021-9258 pages 23596 - 23608, XP055215056

SCHNEIDER ET AL.: 'Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor.' J ALLERGY CLIN IMMUNOL vol. 120, no. 2, August 2007, pages 416 - 422, XP022199100

Daniel J Sexton ET AL: "Comparison Of Plasma Kallikrein Inhibition By The Endogenous C1-Inhibitor Versus DX-2930, a Monoclonal Antibody Inhibitor", Blood, 5 December 2013 (2013-12-05), XP055388434, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.bloodjournal.org/content/122/21/1066> [retrieved on 2017-07-06]

Jon A Kenniston ET AL: "Discovery and Characterization Of a Highly Specific Antibody Inhibitor Of Plasma Kallikrein", , 5 December 2013 (2013-12-05), XP055388440, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.bloodjournal.org/content/122/21/1067> [retrieved on 2017-07-06]

SEXTON DANIEL ET AL: "Discovery and Characterization of a Fully Human Monoclonal Antibody Inhibitor of Plasma Kallikrein for the Treatment of Plasma Kallikrein-Mediated Edema", JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNO, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 131, no. 2, Suppl. S, 26 February 2013 (2013-02-26), page AB32, XP009169342, ISSN: 0091 -6749, DOI: 10.1016/J.JACI.2012.12.795

Ubc: "Dyax's DX-2930 granted Orphan Drug designation in hereditary angioedema", , 6 December 2013 (2013-12-06), XP055388561, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.ubc.com/dyaxs-dx-2930-granted-orphan-drug-designation-hereditary-angioedema> [retrieved on 2017-07-06]

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. Et antistoff som binder aktivt plasma-kallikrein for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle arvelig angioødem (HAE), hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til et individ med behov derav antistoffet i en effektiv mengde på rundt 300 mg hver annen uke eller hver fjerde uke; hvor antistoffet omfatter en tung kjedes variable region med SEKV ID NR:3 og en lett kjedes variable region med SEKV ID NR:4, hvor antistoffet er et full-lengde antistoff.

2. Antistoffet for anvendelse i henhold til krav 1, hvor antistoffet omfatter en tung kjedes sekvens av

```
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYS
SGGITVYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYYCAYRRIGVPRRDEFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
```

og en lett kjedes sekvens av

```
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLA
WYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTITSLQPDDF
ATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC.
```

3. Antistoffet for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvor individet er en human pasient som har, mistenkt for å ha, eller er i fare for HAE, eventuelt hvor antistoffet blir administrert for profylaktisk behandling.

4. Antistoffet for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor mengden av antistoffet er effektivt for å opprettholde plasma- eller serum-konsentrasjonen av antistoffet i området fra rundt 80-300 nM.

5. Antistoffet for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som videre omfatter å måle plasmakonsentrasjonen av antistoffet ved en plasma-kallikrein-aktivitetsanalyse, en immunanalyse, eller massespektrometri.

5 **6.** Antistoffet for anvendelse i henhold til krav 5, hvor plasmakonsentrasjonen av antistoffet blir målt ved en plasma-kallikrein-aktivitetsanalyse eller en immunanalyse.

7. Antistoffet for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 6, som videre omfatter å overvåke nivået av kreatinfosfokinase i individet før og etter
10 behandlingen, eller hvor flere doser blir administrert, å overvåke nivået av kreatinfosfokinase i løpet av av behandlingen, eventuelt som videre omfatter å redusere dosen av antistoffet eller å avslutte behandlingen hvis kreatinfosfokinase forhøyning blir observert.

15 **8.** Antistoffet for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor administreringen er subkutan administrering.

9. Antistoffet for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor antistoffet har en IC₅₀ på mindre enn 100 nM.
20

10. Antistoffet for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor antistoffet modulerer plasma-kallikrein-aktivitet så vel som produksjonen av faktor XIIa og/eller bradykinin.

25 **11.** Antistoffet for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor antistoffet er et IgG.