



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3722808 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G01N 33/566 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.12.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.09.11
(86)	European Application Nr.	20162844.3
(86)	European Filing Date	2011.10.24
(87)	The European Application's Publication Date	2020.10.14
(30)	Priority	2010.10.25, US, 40635810 P 2010.10.25, US, 40636510 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(62)	Divided application	EP3326645, 2011.10.24
(73)	Proprietor	Biogen MA Inc., 225 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	CHACKERIAN, Alissa, A., 895 Hazelnut Court, Sunnyvale, CA 94087, USA
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	METHODS FOR DETERMINING DIFFERENCES IN ALPHA-4 INTEGRIN ACTIVITY BY CORRELATING DIFFERENCES IN SVCAM AND/OR SMADCAM LEVELS
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/137418 MILLONIG A ET AL: "Natalizumab treatment reduces endothelial activity in MS patients", JOURNAL OF NEUROIMMUNOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, NL, vol. 227, no. 1-2, 8 October 2010 (2010-10-08), pages 190 - 194, XP027288233, ISSN: 0165-5728, [retrieved on 20100823] DATABASE BIOSIS [online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; March 2011 (2011-03-01), CHACKERIAN ALISSA A ET AL: "Selectivity of alpha 4 beta 1 Integrin vs. alpha 4 beta 7 Integrin Inhibition by ELND002 Is Reflected by Soluble VCAM vs. Soluble MAdCAM Downregulation In Vivo", XP002720403, Database accession no. PREV201100270913 "Twentieth Meeting of the European Neurological Society 19â 23 June 2010 Berlin, Germany ; Symposia and Free Communications", JOURNAL OF NEUROLOGY, STEINKOPFF-VERLAG, DA, vol. 257, no. 1, 22 May 2010 (2010-05-22), pages 1 - 246, XP019847900, ISSN: 1432-1459

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. *In vitro* fremgangsmåte for bestemmelse av en forskjell i alfa-4-integrinaktivitet hos et individ med en autoimmun sykdom, omfattende:

- a) måling av et løselig molekyl i en første biologisk prøve av kroppsvæske valgt fra gruppen som består av blod, serum og plasma og oppnådd fra individet rett før administrering av en alfa-4-integrininhibitor;
- b) måling av det løselige molekylet i en andre biologisk prøve, hvori den andre biologiske prøven av kroppsvæske valgt fra gruppen som består av blod, serum og plasma og er blitt oppnådd fra individet innen trettien dager etter administrering av alfa-4-integrininhibitoren; og
- c) bestemmelse av om det er en reduksjon i nivåene av det løselige molekylet mellom den første og den andre biologiske prøven, hvori reduksjonen korrelerer med en reduksjon i alfa-4-integrinaktivitet hos individet, og derved bestemmelse av om det er en forskjell i alfa-4-integrinaktivitet hos individet etter administrering av alfa-4-integrininhibitoren sammenlignet med før administrering av alfa-4-integrininhibitoren; og

hvori det løselige molekylet er sVCAM og/eller sMAdCAM, og hvori den autoimmune sykdommen velges fra gruppen som består av multippel sklerose (MS), meningitt, encefalitt, inflammatorisk tarmsykdom, revmatoid artritt (RA), astma, aterosklerose, nefritt, atopisk dermatitt, psoriasis, lupus erythematosus og epilepsi.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, videre omfattende detektering av en reduksjon i nivåene av det løselige molekylet i den andre biologiske prøven sammenlignet med den første biologiske prøven, og tilskrive denne reduksjonen til en reduksjon i alfa-4-integrinaktivitet hos individet etter administrering av alfa-4-

integrininhibitoren sammenlignet med før administrering av alfa-4-integrininhibitoren, fortrinnsvis hvori alfa-4-integrinaktivitet er alfa-4-beta-1-integrinaktivitet, og hvori det løselige molekylet er sVCAM; eller hvori alfa-4-integrinaktivitet er alfa-4-beta-7-integrinaktivitet, og hvori det løselige molekylet er sMAdCAM.

3. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori alfa-4-integrininhibitoren er et antistoff.
4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den første og/eller den andre biologiske prøven er i form av frossen plasma eller serum.
5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den andre biologiske prøven oppnås fra individet én dag etter administrering av alfa-4-integrininhibitoren.
6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det løselige molekylet måles med en fremgangsmåte valgt fra gruppen som består av enzymbundne immunosorbentanalyser (ELISA), radioimmunanalyse (RIA), Western blotting og mikrokulebasert proteindeteksjonsanalyse.
7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, videre omfattende bestemmelse av hvorvidt en justering i behandling av individet er nødvendig, hvori ingen reduksjon eller en statistisk ubetydelig reduksjon ($p > 0,05$) i nivåene av det løselige molekylet mellom den første og den andre biologiske prøven indikerer uvirksom respons på alfa-4-integrininhibitoren som krever en behandlingsjustering av individet.
8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, videre omfattende detektering av ingen reduksjon eller detektering av en statistisk ubetydelig reduksjon ($p > 0,05$), i nivået av det løselige molekylet i den andre biologiske prøven sammenlignet med den første

biologiske prøven, og konkludering med at en behandlingsjustering av individet er nødvendig.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 6 eller 7, hvori behandlingsjusteringen omfatter bytting til en annen alfa-4-integrininhibitor eller økning av doseringen av alfa-4-integrininhibitoren.
10. *In vitro* anvendelse av sVCAM og/eller sMAdCAM som en farmakodynamisk biomarkør for aktiviteten til (i) alfa-4-integrin eller (ii) en modulator av alfa-4-integrinaktivitet.
11. Anvendelse ifølge krav 10, omfattende *in vitro* anvendelse av sVCAM og/eller sMAdCAM som en farmakodynamisk biomarkør for aktiviteten i et individ som mottar behandling med en modulator av alfa-4-integrinaktivitet, fortrinnsvis hvori modulatoren er en alfa-4-integrininhibitor.
12. Anvendelse ifølge krav 11, hvori individet har en sykdom eller forstyrrelse assosiert med en patologisk eller kronisk inflammasjon, eventuelt valgt fra gruppen som består av multippel sklerose (MS), meningitt, encefalitt, inflammatorisk tarmsykdom, revmatoid artritt (RA), astma, akutt juvenil begynnende diabetes, AIDS-relatert demens, aterosklerose, nefritt, retinitt, atopisk dermatitt, psoriasis, myokardiskemi, kronisk prostatitt, komplikasjoner fra sigdcelleanemi, lupus erythematosus og akutt leukocytmediert lungeskade.
13. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 10 eller 11, hvori alfa-4-integrinaktiviteten er alfa-4-beta-1-integrinaktivitet, og hvori den farmakodynamiske biomarkøren er sVCAM; eller hvori alfa-4-integrinaktiviteten er alfa-4 beta-7-integrinaktivitet, og hvori den farmakodynamiske biomarkøren er sMAdCAM.