



(12) Translation of  
european patent specification

(11) NO/EP 2411535 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C12Q 1/68 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2015.11.09                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2015.06.17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Application Nr.                                             | 10712629.4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2010.03.24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2012.02.01                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (30) | Priority                                                             | 2009.03.24, US, 162848 P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (84) | Designated Contracting States:                                       | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR<br>HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL<br>PT RO SE SI SK SM TR                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (73) | Proprietor                                                           | Janssen Pharmaceutica, N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE-Belgia                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (72) | Inventor                                                             | COHEN, Nadine, 14 Ridge Road, Warren, NJ 07059, US-USA<br>FAVIS, Reyna, 31 Meadowview Drive, Phillipsburg, NJ 08865, US-USA<br>LI, Qingqin, 9 Manchur Court, Flemington, NJ 08822, US-USA<br>RICCI, Deborah, 120 Mountain Road, Ringoes, NJ 08551, US-USA<br>SUN, Yu, 16 Cheston Court, Belle Mead, NJ 08502, US-USA<br>VAN DE VELDE, Helgi, Duinkerken 38, 2470 Retie, BE-Belgia |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

---

|      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title             | <b>BIOMARKERS FOR ASSESSING PERIPHERAL NEUROPATHY RESPONSE TO TREATMENT WITH A PROTEASOME INHIBITOR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (56) | References Cited: | WO-A1-2008/028687<br>BADROS ASHRAF ET AL: "Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature" CANCER, vol. 110, no. 5, September 2007 (2007-09), pages 1042-1049, XP002594459 ISSN: 0008-543X<br>ARGYRIOU ANDREAS A ET AL: "Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature" BLOOD, vol. 112, no. 5, September 2008 (2008-09), pages 1593-1599, XP002594460 ISSN: 0006-4971<br>EL-CHEIKH JEAN ET AL: "Features and risk factors of peripheral neuropathy during treatment with bortezomib for advanced multiple myeloma." CLINICAL LYMPHOMA & MYELOMA JUN 2008 LNKD- PUBMED:18650177, vol. 8, no. 3, June 2008 (2008-06), pages 146-152, XP002594461 ISSN: 1557-9190<br>RICCI DEBORAH S ET AL: "Pharmacogenomic (PGx) Analysis of Bortezomib-Associated Peripheral Neuropathy in the Phase 3 VISTA Trial of Bortezomib Plus Melphalan-Prednisone Versus Melphalan-Prednisone in Multiple Myeloma" BLOOD; 51ST ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; NEW ORLEANS, LA, USA; DECEMBER 05 -08, 2009, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 114, no. 22, 20 November 2009 (2009-11-20), page 1491, XP008124894 ISSN: 0006-4971<br>CORTHALS SOPHIE L ET AL: "Genetic Associations with Bortezomib Mediated Neuropathy in Multiple Myeloma." BLOOD, vol. 114, no. 22, November 2009 (2009-11), page 713, XP002594463 & 51ST ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; NEW ORLEANS, LA, USA; DECEMBER 05 -08, 2009 |

KUIPER ROWAN ET AL: "Developing a SNP Classifier for Predicting Peripheral Neuropathy by Bortezomib in Multiple Myeloma Patients." BLOOD, vol. 114, no. 22, ABS.1800, November 2009 (2009-11), XP002594464 & 51ST ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; NEW ORLEANS, LA, USA; DECEMBER 05 -08, 2009  
SILVERMAN LEE ET AL: "Proteasome Inhibitor Associated Neuropathy Is Mechanism Based", BLOOD, vol. 112, no. 11, November 2008 (2008-11), page 915, & 50TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN- SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; SAN FRANCISCO, CA, USA; DECEMBER 06 -09, 2008 ISSN: 0006-4971

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 for å identifisere om en pasient har hevet risiko for å utvikle en ugunstig nevrologisk hendelse som respons på kreftbehandling, hvor kreftbehandlingen omfatter administrasjon av en proteasominhibitor, og hvor
  - 5 fremgangsmåten omfatter: å bestemme om pasienten har eller ikke har én eller flere biomarkører for den hevede risiko, valgt fra gruppen bestående av
    - homozygot genotype av det mindre allel, G, av rs4553808;
    - homozygot genotype av det mindre allel, G, av rs1474642;
    - homozygot genotype av det mindre allel, G, av rs12568757;
    - 10 homozygot genotype av det mindre allel, A, av rs11974610;
    - 1 eller 2 kopier av det mindre allel, G, av rs916758 og
    - 1 eller 2 kopier av det mindre allel, T, av rs1261134,
 hvor nærværet av nevnte biomarkør indikerer en hevet risiko for den ugunstige nevrologiske hendelsen.
- 15 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den ugunstige nevrologiske hendelsen er valgt fra gruppen bestående av perifer nevropati, perifer sensorisk nevropati og nevralgi.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor proteasominhibitoren omfatter bortezomib.
- 20 4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor det å bestemme omfatter å utføre en genotypeanalyse på en biologisk prøve innhentet fra pasienten.
5. Anvendelse av et diagnostisk sett for å identifisere pasienter med sannsynlighet for å utvikle en ugunstig nevrologisk hendelse som respons på kreftbehandling, hvor kreftbehandlingen omfatter administrasjon av en
  - 25 proteasominhibitor, og hvor settet omfatter: prober for én eller flere biomarkører valgt fra gruppen bestående av
    - homozygot genotype av det mindre allel, G, av sekvensvariansen rs4553808;
    - homozygot genotype av det mindre allel, G, av sekvensvariansen rs1474642;
    - homozygot genotype av det mindre allel, G, av sekvensvariansen rs12568757;
    - 30 homozygot genotype av det mindre allel, A, av sekvensvariansen rs11974610;

1 eller 2 kopier av det mindre allel, G, av sekvensvariansen rs916758, og  
1 eller 2 kopier av det mindre allel, T, av sekvensvariansen rs1261134;

og bruksanvisning for å bruke proben til å identifisere pasienter med sannsynlighet  
for å utvikle perifer nevropati som respons på kreftbehandling.

- 5 6. Fremgangsmåte for å velge en metode for å behandle en pasient mot kreft, omfattende: å bestemme om pasienten har eller ikke har én eller flere biomarkører for hevet risiko for å utvikle en ugunstig nevrologisk hendelse som respons på kreftbehandling, hvor kreftbehandlingen omfatter administrasjon av en proteasominhibitor, og hvor nevnte biomarkør er valgt fra gruppen bestående av
  - 10 homozygot genotype av det mindre allel, G, av rs4553808;
  - homozygot genotype av det mindre allel, G, av rs1474642;
  - homozygot genotype av det mindre allel, G, av rs12568757;
  - homozygot genotype av det mindre allel, A, av rs11974610;
  - 1 eller 2 kopier av det mindre allel, G, av rs916758, og
  - 15 1 eller 2 kopier av det mindre allel, T, av rs1261134,

- hvor nærværet av biomarkøren indikerer en hevet risiko for den ugunstige nevrologiske hendelsen; og å velge en første behandlingstype eller en andre behandlingstype, hvor den første behandlingstype og andre behandlingstype er avhengig av om det er sannsynlig at pasienten vil utvikle perifer nevropati som
- 20 respons på kreftbehandlingen.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor dersom det fastslås at det ikke er sannsynlig at pasienten vil utvikle perifer nevropati som respons på kreftbehandlingen, man velger den første behandlingstypen.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor dersom det fastslås at det er sannsynlig
  - 25 at pasienten vil utvikle perifer nevropati som respons på kreftbehandlingen, man velger den andre behandlingstypen.
9. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor den første behandlingstypen omfatter å behandle pasienten med et middel som tilveiebringer en fysiologisk effekt rettet mot kreften, uten modifikasjon for perifer nevropati.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor den andre behandlingsmåten omfatter å behandle pasienten med et middel som tilveiebringer en fysiologisk effekt rettet mot kreften, med modifikasjon for perifer nevropati.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor modifikasjonen omfatter å:

- 5 a. redusere dosen av midlet;
- b. eliminere anvendelse av midlet; eller
- c. administrere et middel som er kjent for behandling av perifer nevropati.

12. Fremgangsmåte for å velge en pasient for administrasjon av en fremgangsmåte for kreftbehandling, hvor kreftbehandlingen omfatter  
 10 administrasjon av en proteasominhibitor, hvor fremgangsmåten omfatter å: sammenligne et fravær eller nærvær av minst én biomarkør valgt fra gruppen bestående av

homozygot genotype av det mindre allel, G, av sekvensvariansen rs4553808;  
 homozygot genotype av det mindre allel, G, av sekvensvariansen rs1474642;  
 15 homozygot genotype av det mindre allel, G, av sekvensvariansen rs12568757;  
 homozygot genotype av det mindre allel, A, av sekvensvariansen rs11974610;  
 1 eller 2 kopier av det mindre allel, G, av sekvensvariansen rs916758, og  
 1 eller 2 kopier av det mindre allel, T, av sekvensvariansen rs1261134,

i celler fra pasienten, med en liste over varianser, hvor nærværet av at minst én  
 20 varians indikerer at fremgangsmåten for kreftbehandling kan være skadelig for pasienten, og å modifisere fremgangsmåten for kreftbehandling dersom minst én varians forefinnes i pasientens celler.