



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2467140 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)
G01N 33/569 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.10.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.06.01
(86)	European Application Nr.	10810654.3
(86)	European Filing Date	2010.08.20
(87)	The European Application's Publication Date	2012.06.27
(30)	Priority	2009.08.21, US, 235947 P 2010.02.24, US, 307569 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 SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	BA ME RS
(73)	Proprietor	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH-Sveits
(72)	Inventor	BING, Nan, Five Moore Drive, Durham, NC 27709, US-USA BRILEY, Linda, Perry, Five Moore Drive, Durham, NC 27709, US-USA BUDDE, Laura, R., Five Moore Drive, Durham, NC 27709, US-USA COX, Charles, J., New Frontiers Science ParkThird Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, GB-Storbritannia SPRAGGS, Colin, F., New Frontiers Science ParkThird Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, GB-Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **LAPATINIB FOR TREATING CANCER**

(56) References Cited:

US-A1- 2007 281 041
US-A1- 2009 192 101
B. Moy ET AL: "HEPATOBIILIARY ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH METASTATIC CANCER TREATED WITH LAPATINIB", Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), Vol 27, No 15S (May 20 Supplement), 1 January 2009 (2009-01-01), page 1043, XP055080845, Retrieved from the Internet: URL:<http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/1043> [retrieved on 2013-09-24]
J O'donohue ET AL: "Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association", Gut, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 717-720, XP055080846, Retrieved from the Internet: URL:<http://gut.bmj.com/content/47/5/717.full.pdf#page=1&view=FitH> [retrieved on 2013-09-24]
GLAXOSMITHKLINE: "HLA-DQA1*0201 is a major determinant of lapatinib-induced

hepatotoxicity risk in women with advanced breast cancer", 20100324, 24 March 2010 (2010-03-24), pages 1-14, XP007922274,
ROSES: 'Pharmacogenetics in drug discovery and development: a translational perspective'
NATIONAL DRUG DISCOVERY vol. 7, October 2008, pages 807 - 817
ZUBILLAGA ET AL.: 'HLA-DQA1 and HLA-DQB1 Genetic Markers and Clinical Presentation in Celiac Disease' JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION vol. 34, May 2002, pages 548 - 554
WEST: 'Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study' BMJ vol. 329, no. 7468, 21 July 2004,

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. Lapatinib eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller sammensetning derav for
anvendelse i behandling av et menneske for kreft, hvori mennesket er
5 identifisert som ikke å ha én eller flere alleliske polymorfismer valgt fra gruppen
av: HLA-DQA1*0201, HLA-DQB1*0202, og/eller HLA-DRB1*0701.
2. Lapatinib eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller sammensetning derav for
anvendelse i behandling av et menneske for kreft ifølge krav 1, hvori mennesket
10 er bestemt til å være fri for minst to polymorfismer valgt fra gruppen av: HLA-
DRB1*0701, HLA-DQA1*0201, og/eller HLA-DQB1*0202.
3. Lapatinib eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller sammensetning derav for
anvendelse i behandling av et menneske for kreft ifølge krav 1 eller krav 2, hvori
15 lapatinibet eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller sammensetning derav
koadministreres med minst ett annet antikreftmiddel.
4. Lapatinib eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller sammensetning derav for
anvendelse i behandling av et menneske for kreft ifølge krav 3, hvori det minst
20 ene andre antikreftmiddelet er valgt fra gruppen av: trastuzumab, kapecitabin,
paklitaksel, karboplatin, pazopanib og letrozol.
5. Lapatinib eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller sammensetning derav for
anvendelse i en behandlingspopulasjon av menneskelige individer som lider av
25 kreft, hvori behandlingspopulasjonen er valgt fra en startpopulasjon av
menneskelige individer som lider av kreft, og har en redusert prosentandel
individer med et polymorft allel i HLA valgt fra gruppen av HLA-DQA1*0201,
HLA-DQB1*0202 og HLA-DRB1*0701 sammenlignet med startpopulasjonen.
- 30 6. Lapatinib eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller sammensetning derav for
anvendelse i behandling av et menneske som lider av kreft, ifølge et hvilket som
helst av kravene 1 til 5, hvori mennesket også er bestemt til å være fri for minst
to polymorfismer og/eller genotyper i TNXB rs12153855 og/eller rs17207923.
- 35 7. Fremgangsmåte for å screene et menneskelig individ som lider av kreft, som
hjelp i prediksjon av hepatotoksisitet mot lapatinib eller et farmasøytisk
akseptabelt salt eller sammensetning derav, omfattende å bestemme om

mennesket har en HLA-genotype valgt fra gruppen av: HLA-DQA1*0201, HLA-DQB1*0202 og HLA-DRB1*0701, hvori tilstedeværelsen av en slik HLA-genotype indikerer at et individ har økt risiko for hepatotoksisitet mot lapatinib eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller sammensetning derav, sammenlignet med den forventede risikoen i den generelle populasjonen.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, ytterligere omfattende å korrelere deteksjonen av et HLA-DQA1*0201-, HLA-DQB1*0202- og/eller HLA-DRB1*0701-allel med økt risiko for å oppleve hepatotoksisitet mot lapatinib eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller sammensetning derav.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 7 eller krav 8, ytterligere omfattende å bestemme om individet har en genotype i HLA-B*4403 og/eller TNXB, rs12153855 og/eller rs17207923.

10. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, ytterligere omfattende å bestemme om individet er DQ2.2.- seropositivt.

11. Fremgangsmåte for å identifisere et menneskelig individ som lider av kreft, med økt risiko for hepatotoksisitet mot et terapeutisk regime med lapatinib eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller sammensetning derav:

a. å foreta en genotypingsteknikk på en biologisk prøve fra individet for å bestemme om det menneskelige individets HLA-genotype inkluderer et allel valgt fra HLA-DQA1*0201, HLA-DQB1*0202 eller HLA-DRB1*0701;

b. å detektere et HLA-DQA1*0201, HLA-DQB1*0202, og/eller HLA-DRB1*0701; og

c. å korrelere deteksjonen av et HLA-DQA1*0201-, HLA-DQB1*0202-, og/eller HLA-DRB1*0701-allel med økt risiko for å oppleve hepatotoksisitet for et terapeutisk regime med lapatinib eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller sammensetning derav, sammenlignet med risikoen dersom intet HLA-DQA1*0201-, HLA-DQB1*0202- og/eller HLA-DRB1*0701-allel er detektert.

12. Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori mennesket har både HLA-DQA1*0201- og HLA-DQB1*0202-polymorfismer.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 11 eller krav 12, ytterligere omfattende å utføre en genotypingsteknikk på en biologisk prøve fra det menneskelige individet for å

bestemme om individet har genotyper i TNXB rs12153855 og/eller rs17207923 og å korrelere deteksjonen av en genotype i TNXB rs12153855 og/eller rs17207923 med økt risiko for å oppleve hepatotoksisitet mot et terapeutisk regime med lapatinib eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller sammensetning derav, sammenlignet med risikoen dersom ingen genotyper i TNXB rs12153855 og/eller rs17207923 er detektert.

14. Lapatinib eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller sammensetning derav for anvendelse i behandling av et menneske for kreft ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 13, hvori mennesket er bestemt til å være DQ2.2.- seropositivt.

15. Lapatinib eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller sammensetning derav for anvendelse i behandling av et menneske som lider av kreft, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller 14, eller en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 13, hvori kreften er brystkreft.