



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2946785 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**G01N 33/68 (2006.01)**  
**A61K 31/445 (2006.01)**  
**C12Q 1/34 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(21) Translation Published 2019.04.01

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2018.10.24

(86) European Application Nr. 15162630.6

(86) European Filing Date 2009.02.12

(87) The European Application's Publication Date 2015.11.25

(30) Priority 2008.02.12, US, 28141 P  
2008.03.11, US, 35684 P  
2008.09.02, US, 93631 P  
2008.11.11, US, 113496 P

(84) Designated Contracting States: 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 ; TR

(62) Divided application EP2252313, med inndato 2009.02.12

(73) Proprietor Amicus Therapeutics, Inc., 1 Cedar Brook Drive, Cranbury, NJ 08512, USA

(72) Inventor Benjamin, Elfrida, 56 Prodelin Way, Millstone Township, NJ 08535, USA  
Do, Hung V, 819 Yearling Drive, New Hope, PA 18938, USA  
Wu, Xiaoyang, 11 Bennington Dr., Edison, NJ 08820, USA  
Flanagan, John, 11 Charred Oak Lane, East Windsor, NJ 08520, USA  
Wustman, Brandon, 2020 Fort Stockton Drive, San Diego, CA 92103, USA

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

---

(54) Title **METHOD TO PREDICT RESPONSE TO PHARMACOLOGICAL CHAPERONE TREATMENT OF DISEASES**

(56) References Cited: SHIMOTORI MASAOKI ET AL: "Novel mutations of the GLA gene in Japanese patients with Fabry disease and their functional characterization by active site specific chaperone", HUMAN MUTATION, vol. 29, no. 2, 18 January 2008 (2008-01-18), pages 1-10, XP002623557, ISSN: 1059-7794, WO-A2-2007/137072, FAN J-Q ET AL: "Cell-based screening of active-site specific chaperone for the treatment of Fabry disease", METHODS IN ENZYMOLOGY, vol. 363, 20 December 2003 (2003-12-20), pages 412-420, XP008110443, ACADEMIC PRESS INC, SAN DIEGO, CA, US ISSN: 0076-6879, DOI: 10.1016/S0076-6879(03)01069-3, WO-A1-99/62517, FAN J-Q ET AL: "Accelerated transport and maturation of lysosomal .alpha.-galactosidase A in

Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor", NATURE MEDICINE, vol. 5, no. 1, 1 January 1999 (1999-01-01) , pages 112-115, XP002293424, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/4801, SHIN ET AL: "Screening for pharmacological chaperones in Fabry disease", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 359, no. 1, 2 June 2007 (2007-06-02), pages 168-173, XP022103159, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/J.BBRC.2007.05.082

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 compilere en behandlingsreferansetabell som indikerer responsiviteten til en eller flere spesifikke mutasjoner av  $\alpha$ -Gal A til et spesifikt farmakologisk chaperon, fremgangsmåten omfatter:
- 5 i. å analysere *in vitro* responsen på det spesifikke farmakologiske chaperonet i en vertscelle som har blitt transformert med en nukleinsyrevektor som koder for en første mutant  $\alpha$ -Gal A av en fremgangsmåte som omfatter:
- 10 a. å inkubere første vertsceller med det spesifikke farmakologiske chaperonet;
- b. å måle  $\alpha$ -Gal A-aktiviteten i vertscellene
- c. å sammenligne den målte  $\alpha$ -Gal A-aktiviteten i lysater fra de første vertscellene med målt  $\alpha$ -Gal A i lysater fra andre vertsceller som ikke ble behandlet med det spesifikke farmakologiske chaperonet; og
- 15 d. å bestemme om den første mutanten  $\alpha$ -Gal A reagerer på behandling med det spesifikke farmakologiske chaperonet;
- ii. å gjenta trinnene (a) til (d) for andre og videre mutasjoner av  $\alpha$ -Gal A,
- iii. å compilere en tabell som viser responsive og ikke-responsive mutante former av  $\alpha$ -Gal A,
- 20 hvori det spesifikke farmakologiske chaperonet er 1-deoksygalaktonojirimycin eller et farmasøytisk salt eller ester derav;
- de første og andre vertscellene er HEK-293 MSR-celler; og
- et mutant  $\alpha$ -Gal A er definert som responsiv mot behandling med det farmakologiske chaperonet hvis:
- 25 det er en 1,3 til 40 ganger økning i  $\alpha$ -Gal A-aktivitet i de første vertscellene sammenlignet med  $\alpha$ -Gal A-aktiviteten i de andre vertscellene; eller
- $\alpha$ -Gal A-aktivitet i de første vertscellene er minst ca. 2 til 100 % av  $\alpha$ -Gal A-aktivitet av HEK-293 MSR-celler som uttrykker en villtype  $\alpha$ -Gal A.
- 2.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori den mutante formen av  $\alpha$ -Gal A forårsakes av en
- 30 missensemutasjon i et gen som koder for  $\alpha$ -Gal A.
- 3.** Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvori den første vertscellen bringes i kontakt med 1-deoksygalaktonojirimycin i en konsentrasjon på fra 20 nM til 1 mM.
- 35 **4.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori proteinaktivitet bestemmes ved hjelp av en analyse som kvantifiserer hydrolyse av et substrat i lysater fra vertscellen, hvori en økning i hydrolyse er en indikasjon på økt  $\alpha$ -Gal A-aktivitet; og hvori substratet er et fluorogent substrat som kan spaltes av human

$\alpha$ -Gal A.

**5.** Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvori substratet er 4-metyllumbelliferyl- $\alpha$ -D-galaktopyranosid.

5

**6.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det spesifikke farmasøytiske chaperonet er 1-deoksygalaktonojirimycinhydroklorid.

**7.** 1-deoksygalaktonojirimycin eller et farmasøytisk salt eller ester derav for anvendelse ved behandling av Fabrys sykdom hos en pasient som er identifisert som å ha en responsiv mutant form av  $\alpha$ -Gal A ved anvendelse av en behandlingsreferansetabell kompilert av en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den responsive mutante formen av  $\alpha$ -Gal A er valgt fra mutasjonene: M1R, L14P, L16H, L16P, L19P, D33Y, N34K, G35R, L36F, A37V, P40L, P40S, M42L, M42R, M42T, L45R, W47L, E48D, E48K, R49G, R49L, R49P, R49S, M51I, C52R, L54P, D55V, C56F, C56G, C56Y, P60L, S65T, E66G, E66K, L68F, M72R, A73V, M76R, W81C, W81S, G85D, G85M, Y88D, C94Y, W95S, A97P, R112S, I117S, R118C, L120P, A121T, A135V, D136H, G147R, Y152C, A156T, A156Y, W162G, G163V, K168N, F169S, G171C, G171R, C172S, G183A, G183S, Y184C, M187T, M187V, L191P, L191Q, V199M, S201Y, P205L, P205R, P205S, N215D, Y216C, Y216D, I219N, N224D, N224S, H225R, A230T, D234E, W236L, S238N, I239T, I242N, L243F, L243W, D244H, S247C, S247P, Q250P, I253T, A257P, P259L, G261D, D264Y, P265L, P265R, M267I, L268S, V269A, V269M, I270T, G271S, N272K, N272S, S276N, Q279R, Q280H, Q280K, A288D, A288P, A292P, P293A, P293S, P293T, S297C, N298H, N298K, N298S, D299G, L300F, R301G, R301P, I303N, A309P, L310F, D313G, I317N, I317T, N320I, Q321E, Q321L, Q321R, G325S, Q327E, E338K, V339E, W340R, E341D, S345P, A348P, A352D, I354K, E358G, I359T, G360D, G360S, G361R, P362L, R363P, E398K, P409S, P409T, T410A, T410I, T410P, G411D, L414S, 254del1, 247ins8, D55V/Q57L og 401ins/T401S.

**8.** 1-deoksygalaktonojirimycin eller et farmasøytisk salt eller ester derav for anvendelse ifølge krav 7, som er 1-deoksygalaktonojirimycinhydroklorid.

**9.** 1-deoksygalaktonojirimycin eller et farmasøytisk salt eller ester derav for anvendelse ifølge krav 7 eller krav 8, hvori pasienten er kvinne.

35

**10.** 1-deoksygalaktonojirimycin eller et farmasøytisk salt eller ester derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7-9, hvori den responsive mutante formen av  $\alpha$ -Gal A er valgt fra mutasjonene: D33Y, N34K, G35R, L36F, A37V, M42L, M42R, M42T, M51I,

L54P, D55V, C56F, C56Y, P60L, E66G, E66K, A73V, G85D, G85M, A97P, R118C, A121T, A135V, Y152C, A156T, W162G, F169S, G183A, Y184C, M187T, M187V, L191Q, V199M, S201Y, P205L, P205S, N215D, Y216C, Y216D, I219N, N224S, S238N, I239T, I242N, L243F, L243W, D244H, S247C, Q250P, I253T, A257P, P259L, D264Y, P265L, V269A, 5 V269M, I270T, G271S, S276N, Q280H, Q280K, A288P, P293T, N298S, L300F, R301G, R301P, I303N, A309P, L310F, D313G, I317T, N320I, Q321L, Q321R, G325S, Q327E, E338K, V339E, S345P, I354K, E358G, I359T, G360D, G360S, P362L, E398K, P409S, P409T, T410A, T410I, G411D, 254del1, D55V/Q57L og 401ins/T401S.