



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3384049 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
C12Q 1/6883 (2018.01)

Norwegian Industrial Property Office

---

(45)	Translation Published	2023.11.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.08.02
(86)	European Application Nr.	16823372.4
(86)	European Filing Date	2016.12.01
(87)	The European Application's Publication Date	2018.10.10
(30)	Priority	2015.12.03, US, 201562262589 P 2016.02.04, US, 201662291274 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	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	PERLEE, Lorah, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA HAMON, Sara, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA PAULDING, Charles, Tarrytown, NY 10591, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

---

(54) Title                   **METHODS OF ASSOCIATING GENETIC VARIANTS WITH A CLINICAL OUTCOME IN PATIENTS SUFFERING FROM AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION TREATED WITH ANTI-VEGF**

(56) References  
Cited:                   CN-A- 104 894 261  
                              WO-A1-2012/125869  
                              KAWASHIMA YU ET AL: "Effects of aflibercept for ranibizumab-resistant neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy", GRAEFE'S ARCHIVE FOR CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY, SPRINGER VERLAG, DE, vol. 253, no. 9, 13 November 2014 (2014-11-13), pages 1471-1477, XP035528379, ISSN: 0721-832X, DOI: 10.1007/S00417-014-2838-5 [retrieved on 2014-11-13]  
                              PETER FRANCIS: "The influence of genetics on response to treatment with ranibizumab (Lucentis) for age-related macular degeneration: the Lucentis Genotype Study (an American Ophthalmological Society thesis).", TRANSACTIONS OF THE AMERICAN OPHTHALMOLOGICAL SOCIETY ANNUAL MEETING, vol. 109, 1 December 2011 (2011-12-01), pages 115-156, XP055075876, ISSN: 0065-9533  
                              MICHAEL B GORIN: "Genetic insights into age-related macular degeneration: Controversies addressing risk, causality, and therapeutics", MOLECULAR ASPECTS OF MEDICINE, vol. 33, no. 4, 27 April 2012 (2012-04-27) , pages 467-486, XP028400782, ISSN: 0098-2997, DOI:

10.1016/J.MAM.2012.04.004 [retrieved on 2012-04-27]

VINSON M. WANG ET AL: "Suggestive association between PLA2G12A single nucleotide polymorphism rs2285714 and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in patients with exudative age-related macular degeneration", MOLECULAR VISION, vol. 18, 20 October 2012 (2012-10-20), pages 2578-2585, XP055146483, ISSN: 1090-0535

AGOSTA E ET AL: "Pharmacogenetics of antiangiogenic and antineovascular therapies of age-related macular degeneration", PHARMACOGENOMICS, vol. 13, no. 9, 1 July 2012 (2012-07-01), pages 1037-1053, XP008164305, ISSN: 1462-2416, DOI: 10.2217/PGS.12.77

FARSHAD ABEDI ET AL: "Variants in the VEGFA Gene and Treatment Outcome after Anti-VEGF Treatment for Neovascular Age-related Macular Degeneration", OPHTHALMOLOGY, vol. 120, no. 1, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 115-121, XP055075853, ISSN: 0161-6420, DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.10.006

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/>

3384049

**Patentkrav**

1. Vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF)-hemmer for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av våt makuladegenerasjon, idet fremgangsmåten omfatter å administrere VEGF-hemmeren intravitrealt til en pasient, idet pasienten tidligere har vært behandlet intravitrealt med VEGF-hemmeren i cirka ett år og har én eller flere genetiske varianter som er enkeltnukleotidpolymorfismer valgt blant rs2056688, rs5962084, rs5962087, rs5915722 og rs5962095, hvor mangel på den ene eller de flere genetiske varianter gjenspeiler et vedvarende behov for aggressiv behandling med et intravitrealt anti-VEGF-middel etter et helt års dosering.
2. VEGF-hemmer for anvendelse ifølge krav 1, hvor VEGF-hemmeren administreres kvartalsvis i en dose på 2 mg eller 0,5 mg.
3. VEGF-hemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor VEGF-hemmeren er aflibercept eller ranibizumab.
4. VEGF-hemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den ene eller de flere genetiske varianter bestemmes ved genotyping av en DNA-prøve som er samlet inn fra pasienten.
5. VEGF-hemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor pasienten er heterozygot for den ene eller de flere genetiske varianter.
6. VEGF-hemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor pasienten er homozygot for den ene eller de flere genetiske varianter.
7. VEGF-hemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor pasienten har enkeltnukleotidpolymorfismen rs2056688.
8. VEGF-hemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor pasienten har enkeltnukleotidpolymorfismen rs5962084.

3384049

9. VEGF-hemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor pasienten har enkeltnukleotidpolymorfismen rs5962087.
- 5 10. VEGF-hemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor pasienten har enkeltnukleotidpolymorfismen rs5915722.
11. VEGF-hemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor pasienten har enkeltnukleotidpolymorfismen rs5962095.
- 10 12. VEGF-hemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor VEGF-hemmeren er ranibizumab.
13. VEGF-hemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor VEGF-hemmeren er aflibercept.
- 15 14. Fremgangsmåte for å assosiere en genetisk variant med minsket intraretinal væske hos en pasient med våt makuladegenerasjon som tidligere har blitt behandlet intravitreal med en VEGF-hemmer i cirka ett år, idet fremgangsmåten omfatter:  
å gjennomføre et genotype-assay på en DNA-prøve som er samlet inn fra  
20 pasienten, for å bestemme tilstedeværelse eller fravær av en enkeltnukleotidpolymorfisme valgt blant rs2056688, rs5962084, rs5962087, rs5915722 og rs5962095,  
hvor når pasienten har den genetiske variant, er pasienten en kandidat for intravitreal administrasjon med en VEGF-hemmer i en mengde på cirka 2 mg  
25 kvartalsvis.
15. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvor VEGF-hemmeren er aflibercept eller ranibizumab.
- 30 16. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 14 til 15, hvor pasienten er heterozygot for den ene eller de flere genetiske varianter.

3384049

**17.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 14 til 15, hvor pasienten er homozygot for den ene eller de flere genetiske varianter.

**18.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 14 til 17, hvor genotypingen  
5 gjennomføres under anvendelse av en chip.