



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2748192 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 14/82 (2006.01) *A61K 31/513 (2006.01)*
A61K 31/404 (2006.01) *A61K 31/517 (2006.01)*
A61K 31/4412 (2006.01) *C12N 9/14 (2006.01)*
A61K 31/444 (2006.01) *C12N 15/113 (2010.01)*
A61K 31/47 (2006.01) *C12Q 1/6886 (2018.01)*

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2019.03.25

(80) Date of The European
Patent Office Publication of
the Granted Patent 2018.11.14

(86) European Application Nr. 12825669.0

(86) European Filing Date 2012.08.23

(87) The European Application's
Publication Date 2014.07.02

(30) Priority 2011.08.23, US, 201161526613 P 2011.09.30, US, 201161542112 P
2011.09.20, US, 201161537024 P 2012.02.03, US, 201261594739 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 Foundation Medicine, Inc., 150 Second Street, Cambridge, MA 02141, USA

(72) Inventor LIPSON, Doron, 142 Middlesex Road 1, Chestnut Hill, MA 02467, USA
STEPHENS, Philip, James, 25 Swan Lane, Lexington, MA 02421, USA
PARKER, Alexander, N., 35 Elgin Street, West Roxbury, MA 02132-3320, USA
DOWNING, Sean, R., 236 Forest Street, Methuen, MA 01844, USA
HAWRYLUK, Matthew, J., 20 Watertown Street Unit 206, Watertown, MA 02472,
USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **KIF5B-RET FUSION MOLECULES AND USES THEREOF**

(56) References
Cited: EP-A1- 2 599 878, Anonymous: "Protein kinase inhibitor - Wikipedia", Wikipedia, 5 August 2011
(2011-08-05), XP055355535, Retrieved from the Internet:
URL:https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Protein_kinase_inhibitor&oldid=443233351
[retrieved on 2017-03-16], ARIGHI E ET AL: "RET tyrosine kinase signaling in development and
cancer", CYTOKINE AND GROWTH FACTOR REVIEWS, ELSEVIER LTD, GB, vol. 16, no. 4-5,
1 August 2005 (2005-08-01), pages 441-467, XP027682307, ISSN: 1359-6101 [retrieved on
2005-08-01], KOHNO ET AL.: 'KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma.' NATURE
MEDICINE vol. 18, no. 3, March 2012, pages 375 - 377, XP055145929, US-A1- 2011 003 298,
CARLOMAGNO F ET AL: "ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity,

efficiently blocks oncogenic RET kinase", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 62, no. 24, 15 December 2002 (2002-12-15), pages 7284-7290, XP003011914, ISSN: 0008-5472, LIPSON ET AL.: 'Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies.' NATURE MEDICINE vol. 18, March 2012, pages 382 - 384, XP055145920, WO-A2-2007/087245, US-A1- 2012 208 706, MINSOO SONG: "Progress in Discovery of KIF5B-RET Kinase Inhibitors for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 58, no. 9, 27 January 2015 (2015-01-27), pages 3672-3681, XP55193521, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm501464c, JU ET AL.: 'A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing.' GENOME RESEARCH vol. 22, 22 December 2011, pages 436 - 445, XP055145939, KR-A- 20040 075 272, SUSANNA V. ULAHANNAN ET AL: "Antiangiogenic Agents in Combination with Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer", CANCER INVESTIGATION, vol. 29, no. 4, 6 April 2011 (2011-04-06), pages 325-337, XP55192118, ISSN: 0735-7907, DOI: 10.3109/07357907.2011.554476, OKAMOTO KIYOSHI ET AL: "Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models", CANCER LETTERS, vol. 340, no. 1, 12 July 2013 (2013-07-12) , pages 97-103, XP028731370, ISSN: 0304-3835, DOI: 10.1016/J.CANLET.2013.07.007, SUEHARA, Y. ET AL.: 'Identification of KIF5B-RET and GOPC-ROS1 fusions in lung adenocarcinomas through a comprehensive mRNA-based screen for tyrosine kinase fusions.' CLIN. CANCER RES. 10 October 2012, XP055081500, US-A1- 2010 130 527, P. BEAUDRY ET AL: "Potent antitumor effects of ZD6474 on neuroblastoma via dual targeting of tumor cells and tumor endothelium", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 7, no. 2, 1 February 2008 (2008-02-01), pages 418-424, XP55193451, ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0568, WONG ET AL.: 'A Novel KIF5B-ALK Variant in Nonsmall Cell Lung Cancer.' CANCER vol. 117, 15 June 2011, pages 2709 - 2718, XP055145917, US-A1- 2011 118 298

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. Antikreftmiddel for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et individ med en kolorektal kreft med en KIF5B-RET (Kinesin Family Member 5B - RET) - proto-onkogen-fusjon, hvori fremgangsmåten omfatter:

å administrere til individet en effektiv mengde av antikreftmiddelet og derved behandle kolorektal kreft hos individet, hvori antikreftmiddelet er valgt fra:

(i) en multikinaseinhibitor eller en RET-spesifikk inhibitor; eller

(ii) et nukleinsyremolekyl valgt fra gruppen bestående av antisensmolekyler, ribozymmer, siRNA og trippel heliks-molekyler, hvori nukleinsyremolekylet hybridiserer til et nukleinsyremolekyl som koder for KIF5B-RET-fusjonen og derved blokkerer eller reduserer mRNA-ekspresjonen av nukleinsyremolekylet som koder for KIF5B-RET-fusjonen.

2. Antikreftmiddel for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et individ med kreft, hvori fremgangsmåten omfatter:

å oppnå kunnskap om tilstedeværelse av en KIF5B-RET (Kinesin Family Member 5B - RET) -proto-onkogen-fusjon hos individet ved sekvensering, f.eks. nestegenerasjonssekvensering (NGS) eller sekvensering av massespektrometri; og

å administrere til individet en effektiv mengde av antikreftmiddelet og derved behandle kreften hos individet, hvori antikreftmiddelet er valgt fra:

(i) en multikinaseinhibitor eller en RET-spesifikk inhibitor; eller

(ii) et nukleinsyremolekyl valgt fra gruppen bestående av antisensmolekyler, ribozymmer, siRNA og trippel heliks-molekyler, hvori nukleinsyremolekylet hybridiserer til et nukleinsyremolekyl som koder for KIF5B-RET-fusjonen og derved blokkerer eller reduserer mRNA-ekspresjonen av nukleinsyremolekylet som koder for KIF5B-RET-fusjonen, og hvori kreften er en kolorektal kreft eller en lungekreft.

3. Antikreftmiddelet for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori antikreftmiddelet administreres etter ett av følgende trinn:

(i) å bestemme tilstedeværelsen av KIF5B-RET-fusjonen i en tumorprøve fra individet;

(ii) å oppnå kunnskap om tilstedeværelsen av KIF5B-RET-fusjonen hos individet;

(iii) å oppnå kunnskap om tilstedeværelsen av KIF5B-RET-fusjonen hos individet fra en annen part; eller

(iv) å identifisere tilstedeværelsen av KIF5B-RET-fusjonen hos individet, hvori identifiseringen oppstår ved samarbeid med en annen part.

5

4. Antikreftmiddelet for anvendelse ifølge krav 2, hvori lungekreften er valgt fra en småcellet lungekreft (SCLC), et adenokarsinom i lungen, et bronkogen karsinom, en ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), et skamøst cellekarsinom (SCLC) eller en kombinasjon derav.

10

5. Antikreftmiddelet for anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori antikreftmiddelet er valgt fra lenvatinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, NVP-AST487, regorafenib, motesanib, kabozantinib, apatinib eller DCC-2157.

15

6. Antikreftmiddelet for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori antikreftmiddelet administreres i kombinasjon med et andre terapeutisk middel eller en annen terapeutisk modalitet, f.eks. en kirurgisk prosedyre eller strålingsprosedyre.

20

7. Fremgangsmåte for å bestemme tilstedeværelse av en KIF5B-RET- (Kinesin Family Member- 5B - RET) -proto-onkogen-fusjon, omfattende å oppnå kunnskap ved sekvensering, f.eks. nestegenerasjonssekvensering (NGS) eller sekvensering ved massespektrometri, at et nukleinsyremolekyl som koder for KIF5B-RET-fusjonen eller et KIF5B-RET-fusjonspolypeptid er til stede i en prøve fra et individ med kreft, hvori kreften er valgt fra en kolorektal kreft eller en lungekreft, eventuelt hvori lungekreften er en NSCLC, en SCLC, en SCC eller en kombinasjon derav, og hvori, som et resultat av tilegnelsen av kunnskap om tilstedeværelsen av KIF5B-RET-fusjonen:

25

(i) individet klassifiseres som kandidat til å motta behandling med et antikreftmiddel; og/eller

30

(ii) individet identifiseres som et individ som sannsynligvis responderer på en behandling som omfatter et antikreftmiddel, hvori antikreftmiddelet er valgt fra:

(a) en multikinaseinhibitor eller en RET-spesifikk inhibitor; eller

(b) et nukleinsyremolekyl valgt fra gruppen bestående av antisensmolekyler, ribozymmer, siRNA og trippel heliks-molekyler, hvori nukleinsyremolekylet hybridiserer til et nukleinsyremolekyl som koder for KIF5B-RET-fusjonen og

35

derved blokkerer eller reduserer mRNA-ekspresjonen av nukleinsyremolekylet som koder for KIF5B-RET-fusjonen,

der fremgangsmåten eventuelt ytterligere omfatter å tilveiebringe en rapport til en annen part, hvori

5 rapporten omfatter:

informasjon om rollen til en KIF5B-RET-fusjon eller villtypesekvens, i sykdom; informasjon om prognose, resistens eller potensielle eller foreslåtte terapeutiske alternativer for individet;

10 informasjon om sannsynlig effektivitet til et terapeutisk alternativ, akseptabiliteten til et terapeutisk alternativ eller tilrådeligheten for å anvende et terapeutisk alternativ på individet; eller informasjon, eller anbefaling om, administrering av et legemiddel til individet.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori prøven:

15 (i) omfatter fluid, celler og/eller et vev, f.eks. et tumorvev;

(ii) er en nukleinsyreprøve eller en proteinprøve;

(iii) er tatt fra individet;

(iv) omfatter en tumorbiopsi eller en sirkulerende tumorcelle eller nukleinsyre; og/eller

20 (v) er valgt fra én eller flere av: vev, f.eks., kreftvev slik som en vevsbiopsi, fullblod, serum, plasma, bukkal avskrapning, sputum, spytt, cerebrospinalt fluid, urin, avføring, sirkulerende tumorceller, sirkulerende nukleinsyrer eller benmarg.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori et nukleinsyremolekyl som koder for KIF5B-RET-fusjonen bestemmes til å være til stede i en prøve fra individet som har kreft, og hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter en fremgangsmåte valgt fra én eller flere av: et nukleinsyrehybridiseringsassay, et amplifikasjonsbasert assay, et PCR-RFLP-assay, sanntids-PCR, en screeninganalyse, FISH, spektral karyotyping eller MFISH, komparativ genomhybridisering, *in situ*-hybridisering, 30 SSP, HPLC eller masse-spektrometrisk genotyping.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter: å bringe prøven i kontakt med en reagens som spesifikt binder til et KIF5B-RET-fusjonspolypeptid, hvori prøven er en proteinprøve; og å detektere dannelsen av et kompleks av KIF5B-RET-fusjonspolypeptidet og reagensen, eventuelt hvori: 35 reagensen merkes med en detekterbar gruppe for å lette detektering av den bundne og ubundne reagensen; og/eller reagensen er et antistoffmolekyl.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori:

- (i) nivået eller aktiviteten til KIF5B-RET-fusjonen evalueres;
- (ii) KIF5B-RET-fusjonen detekteres før initiering av en behandling med antikreftmiddelet hos individet;
- (iii) KIF5B-RET-fusjonen detekteres på det tidspunktet individet diagnostiseres med kreft; og/eller
- (iv) KIF5B-RET-fusjonen detektere med et forhåndsbestemt intervall, *f.eks.* et første tidspunkt og minst et senere tidspunkt.

12. Fremgangsmåten ifølge krav 7, ytterligere omfattende, som en reaksjon på en bestemmelse av tilstedeværelsen av KIF5B-RET-fusjonen, én eller flere av:

- (i) å stratifisere en pasientpopulasjon;
- (ii) å identifisere eller velge individet som et individ som med sannsynlighet eller usannsynlighet responderer på en behandling;
- (iii) å velge et behandlingsalternativ for individet, eventuelt hvori behandlingsalternativet omfatter administrering av et antikreftmiddel valgt fra lenvatinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, NVP-AST487, regorafenib, motesanib, kabozantinib, apatinib eller DCC-2157; eller
- (iv) å prognostisere tidsforløpet for kreften hos individet.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 7, ytterligere omfattende:

- å identifisere, velge eller oppnå informasjon eller kunnskap som at individet har deltatt i en klinisk test eller er behandlet for kreft,
- hvori tilstedeværelsen av KIF5B-RET-fusjonen identifiserer individet til å ha økt risiko, eller til å ha, kreft assosiert med KIF5B-RET-fusjonen.

14. Antikreftmiddel for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et individ med lunge- eller kolorektal kreft med en KIF5B-RET (Kinesin Family Member 5B - RET) -proto-onkogen-fusjon, hvori fremgangsmåten omfatter:

- å administrere til individet en effektiv mengde av antikreftmiddelet og derved behandle kreften hos individet,
- hvori antikreftmiddelet er valgt fra lenvatinib, NVP-AST487, regorafenib, motesanib, kabozantinib, apatinib eller DCC-2157.

15. Antikreftmiddelet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 eller 14 eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 7-13, hvori KIF5B-RET-fusjonen:

5 (i) er et in-frame-nukleinsyremolekyl omfattende minst ekson 15 til KIF5B og minst ekson 12 til RET ifølge SEQ ID NO: 1, eller et in-frame-fusjonspolypeptid som er kodet av et nukleinsyremolekyl omfattende minst ekson 15 til KIF5B og minst ekson 12 til RET ifølge SEQ ID NO: 1;

(ii) omfatter nukleotidene 1720-1731, 1717-1734 eller 1714-1737 ifølge SEQ ID NO: 1;

10 (iii) omfatter et RET-tyrosinkinasedomene og et KIF5B-kinesinmotordomene og coiled-coil-domene, ifølge SEQ ID NO: 2; og/eller

(iv) omfatter aminosyresekvensen 1-575 ifølge SEQ ID NO: 2 som korresponderer med KIF5B, og aminosyresekvensen 576-977 ifølge SEQ ID NO 2 som korresponderer med RET.

15

16. Antikreftmiddelet for anvendelse ifølge krav 1 eller 14, hvori fremgangsmåten omfatter å oppnå kunnskap om tilstedeværelsen av KIF5B-RET-fusjonen hos individet.

20

17. Antikreftmiddelet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 eller 14 eller fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori KIF5B-RET-fusjonen er et gen eller genprodukt, f.eks. cDNA, mRNA eller et polypeptid.