



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3126528 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12Q 1/6886 (2018.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.11.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.08.18
(86)	European Application Nr.	15773840.2
(86)	European Filing Date	2015.04.03
(87)	The European Application's Publication Date	2017.02.08
(30)	Priority	2014.04.04, CN, 201410135569
(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	Crown Bioscience, Inc. (Taicang), 6 Beijing West Road Science and Technology Park Taicang Economic Development Area, Jiangsu 215400, Kina
(72)	Inventor	GUO, Sheng, Science and Technology ParkNo. 6 Beijing West RoadTaicang Economic Development Area, Jiangsu 215400, Kina QIAN, Wubin, Science and Technology ParkNo. 6 Beijing West RoadTaicang Economic Development Area, Jiangsu 215400, Kina NING, Jinying, Science and Technology ParkNo. 6 Beijing West RoadTaicang Economic Development Area, Jiangsu 215400, Kina ZHANG, Jing, Science and Technology ParkNo. 6 Beijing West RoadTaicang Economic Development Area, Jiangsu 215400, Kina LI, Jixian, Science and Technology ParkNo. 6 Beijing West RoadTaicang Economic Development Area, Jiangsu 215400, Kina MEI, Zhu, Science and Technology ParkNo. 6 Beijing West RoadTaicang Economic Development Area, Jiangsu 215400, Kina
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS FOR DETERMINING RESPONSIVENESS TO MEK/ERK INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A2-2008/082730 WO-A1-2012/068468

US-A1- 2014 024 539

CN-A- 103 571 848

EP-B2- 0 390 323

EMILIA DYCZYNSKA ET AL: "Breast cancer-associated mutations in metalloprotease disintegrin ADAM12 interfere with the intracellular trafficking and processing of the protein", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 122, no. 11, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 2634-2640, XP055414390, US ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.23405

JESSIE VILLANUEVA ET AL: "Concurrent MEK2 Mutation and BRAF Amplification Confer Resistance to BRAF and MEK Inhibitors in Melanoma", CELL REPORTS, vol. 4, no. 6, 1 September 2013 (2013-09-01), pages 1090-1099, XP055344891, US ISSN: 2211-1247, DOI: 10.1016/j.celrep.2013.08.023

SOLIT DAVID B ET AL: "BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition", NATURE, MACMILLAN JOURNALS LTD., ETC, vol. 439, no. 7074, 19 January 2006 (2006-01-19), pages 358-362, XP002547208, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/NATURE04304

YUE QI ET AL: "Phenotypic Diversity of Breast Cancer-Related Mutations in Metalloproteinase-Disintegrin ADAM12", PLOS ONE, vol. 9, no. 3, 20 March 2014 (2014-03-20), page e92536, XP055414388, DOI: 10.1371/journal.pone.0092536

SAMUEL ET AL: "QS282. BRAF Mutation Status, But not ERK Activation, Is Predictive of Response to the MEK Inhibitor AZD6244 in Colorectal Cancer", JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH, ACADEMIC PRESS INC., SAN DIEGO, CA, US, vol. 144, no. 2, 1 February 2008 (2008-02-01), page 379, XP022474030, ISSN: 0022-4804, DOI: 10.1016/J.JSS.2007.12.533

MANUEL RIEBER ET AL.: 'P53 inactivation decreases dependence on estrogen/ERK signaling for proliferation but promotes EMT and susceptibility to 3-bromopyruvate in ERa+ breast cancer MCF-7 cells' BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY vol. 88, no. 2, 15 March 2014, pages 169 - 177, XP028668012

N NAKAYAMA ET AL: "KRAS or BRAF mutation status is a useful predictor of sensitivity to MEK inhibition in ovarian cancer", BRITISH JOURNAL OF CANCER, vol. 99, no. 12, 16 December 2008 (2008-12-16), pages 2020-2028, XP055174779, ISSN: 0007-0920, DOI: 10.1038/sj.bjc.6604783

JA MCCUBREY ET AL.: 'Involvement of p53 and Raf/MEK/ERK pathways in hematopoietic drug resistance' LEUKEMIA vol. 22, no. 11, 07 August 2008, ISSN 0887-6924 pages 2080 - 2090, XP055229330

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/>

[EP3126528]

1

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for å forutsi responsen hos en kreftcelle overfor en MEK-inhibitor, omfattende:

5 å detektere tilstedeværelsen av minst én mutasjon i ADAM12 i kreftcellen, ved å bringe en nukleinsyreprøve hentet fra kreftcellen i kontakt med minst ett oligonukleotid som tillater spesifikk detektering av mutasjonen; hvori tilstedeværelse av mutasjon i ADAM12 indikerer redusert respons hos kreftcellen overfor MEK-inhibitoren.

10

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori kreftcellen er hentet fra en kreftpasient; eller hvori MEK-inhibitoren er Trametinib.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori mutasjonen i ADAM12 er valgt fra gruppen bestående av mutasjon Q650K, R240L, C440Y, Q228E, H247D, M322I, T97fs, P168L og G308E i ADAM12.

15

4. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori detekteringstrinnet omfatter å amplifisere minst en del av genet med oligonukleotidet som primer, og å detektere amplifikasjonsproduktet og derved bestemme tilstedeværelsen av mutasjonen i genet.

20

5. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori detekteringstrinnet omfatter å bringe nukleinsyreprøven i kontakt med oligonukleotidet som spesifikt hybridiserer til genets mutasjon, for å danne et kompleks, og å detektere dannelsen av komplekset og derved bestemme tilstedeværelsen av mutasjonen i genet.

25

6. Fremgangsmåte for å identifisere en sannsynlig responder eller en sannsynlig ikke-responder overfor en MEK-inhibitor, omfattende:

30 a) å detektere tilstedeværelsen av minst én mutasjon i ADAM12 i en prøve fra pasienten, ved å bringe prøven i kontakt med minst ett oligonukleotid som tillater spesifikk detektering av mutasjonen;

[EP3126528]

2

b) å identifisere pasienten som en sannsynlig ikke-responder overfor MEK-inhibitoren hvis minst én mutasjon i ADAM12 detekteres i prøven.

7. Fremgangsmåten ifølge krav 6,

5 hvori MEK-inhibitoren er Trametinib; eller

hvori mutasjonen i ADAM12 er valgt fra gruppen bestående av mutasjon Q650K, R240L, C440Y, Q228E, H247D, M322I, T97fs, P168L og G308E i ADAM12; eller

hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter å anbefale at pasienten som er identifisert som en sannsynlig ikke-responder, ikke behandles med en monoterapi med MEK-inhibitoren, eller ikke behandles med en MEK-inhibitor; eller

10

hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter å anbefale at pasienten som er identifisert som en sannsynlig ikke-responder, behandles med en annen MEK-inhibitor eller behandles med en kombinasjonsterapi av en annen MEK-inhibitor og et ytterligere terapeutisk middel med en annen mekanisme; eller

15

hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter å anbefale at pasienten som er identifisert som en sannsynlig responder, behandles med MEK-inhibitoren; eller hvori prøven er en kreftcelle eller -vev hentet fra pasienten.

8. Fremgangsmåte for å forutsi responsen hos en kreftcelle overfor en ERK-inhibitor, omfattende:

20

å detektere tilstedeværelsen av minst én mutasjon i ADAM12 i kreftcellen, ved å bringe en nukleinsyreprøve hentet fra kreftcellen i kontakt med minst ett oligonukleotid som tillater spesifikk detektering av mutasjonen;

hvori tilstedeværelse av mutasjonen i ADAM12 indikerer redusert respons hos kreftcellen overfor ERK-inhibitoren.

25

9. Fremgangsmåten ifølge krav 8,

hvori kreftcellen er hentet fra en kreftpasient; eller

hvori ERK-inhibitoren er SCH772984; eller

30

hvori mutasjonen i ADAM12 er valgt fra gruppen bestående av mutasjon Q650K, R240L, C440Y, Q228E, H247D, M322I, T97fs, P168L og G308E i ADAM12;; eller

[EP3126528]

hvor detekteringstrinnet omfatter å amplifisere minst en del av genet med oligonukleotidet som primer, og å detektere amplifikasjonsproduktet og derved bestemme tilstedeværelsen av mutasjonen i genet; eller

5 hvor detekteringstrinnet omfatter å bringe nukleinsyreprøven i kontakt med oligonukleotidet som spesifikt hybridiserer til genets mutasjon for å danne et kompleks, og å detektere dannelsen av komplekset og derved bestemme tilstedeværelsen av mutasjonen i genet.

10 **10.** Fremgangsmåte for å identifisere en sannsynlig responder eller en sannsynlig ikke-responder overfor en ERK-inhibitor, omfattende:

a) å detektere tilstedeværelsen av minst én mutasjon i ADAM12 i en prøve fra pasienten, ved å bringe prøven i kontakt med minst ett oligonukleotid som tillater spesifikk detektering av mutasjonen;

15 b) å identifisere pasienten som en sannsynlig ikke-responder overfor ERK-inhibitoren hvis minst én mutasjon i ADAM12 detekteres i prøven.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 9,

hvor ERK-inhibitoren er SCH772984; eller

20 hvor mutasjonen i ADAM12 er valgt fra gruppen bestående av mutasjon Q650K, R240L, C440Y, Q228E, H247D, M322I, T97fs, P168L og G308E i ADAM12; eller

hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å anbefale at pasienten som er identifisert som en sannsynlig ikke-responder, ikke behandles med en monoterapi med ERK-inhibitoren, eller ikke behandles med en ERK-inhibitor; eller

25 hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å anbefale at pasienten som er identifisert som en sannsynlig ikke-responder, behandles med en annen ERK-inhibitor eller behandles med en kombinasjonsterapi av en annen ERK-inhibitor og et ytterligere terapeutisk middel med en annen mekanisme; eller hvor prøven er en kreftcelle eller -vev hentet fra pasienten.

30 **12.** Anvendelse av et kit for å forutsi responsen hos en kreftcelle overfor en MEK-inhibitor omfattende minst ett oligonukleotid som er anvendelig til å bestemme tilstedeværelsen av minst én mutasjon i ADAM12.

[EP3126528]

4

13. Anvendelsen av et kit ifølge krav 12, omfattende å hybridisere minst ett oligonukleotid til en ADAM 12-nukleinsyresekvens som koder for minst én mutasjon valgt fra Q650K, R240L, C440Y, Q228E, H247D, M322I, T97fs, P168L og G308E.

5

14. Anvendelsen av et kit ifølge krav 13, hvori det minst ene oligonukleotidet omfatter et primerpar som er anvendelig til å forstørre minst en del av gensekvensen, eller som omfatter en sonde som er anvendelig for spesifikt å hybridisere til genets mutasjon for å danne et kompleks.