



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3155126 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12Q 1/68 (2018.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.06.06
(86)	European Application Nr.	15730733.1
(86)	European Filing Date	2015.06.15
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.19
(30)	Priority	2014.06.16, EP, 14305918
(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	Worldwide Innovative Network, 9 rue Guy Môquet, 94800 Villejuif, Frankrike
(72)	Inventor	LAZAR, Vladimir, 18 Rue Romain Rolland B 23, F-94800 Villejuif, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	METHOD FOR SELECTING PERSONALIZED TRI-THERAPY FOR CANCER TREATMENT
(56)	References Cited:	D. W. CRAIG ET AL: "Genome and Transcriptome Sequencing in Prospective Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Uncovers Therapeutic Vulnerabilities", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 12, no. 1, 19 November 2012 (2012-11-19), pages 104-116, XP055150659, ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0781, SIMON RICHARD ET AL: "Implementing personalized cancer genomics in clinical trials.", NATURE REVIEWS. DRUG DISCOVERY MAY 2013, vol. 12, no. 5, May 2013 (2013-05), pages 358-369, XP002731985, ISSN: 1474-1784, G. MIGLIARDI ET AL: "Inhibition of MEK and PI3K/mTOR Suppresses Tumor Growth but Does Not Cause Tumor Regression in Patient-Derived Xenografts of RAS-Mutant Colorectal Carcinomas", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 18, no. 9, 1 May 2012 (2012-05-01), pages 2515-2525, XP055222515, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2683, ROYCHOWDHURY S ET AL: "Personalized oncology through integrative high-throughput sequencing: a pilot study", INTERNET CITATION, 30 November 2011 (2011-11-30), pages 1-20, XP002731596, [retrieved on 2014-10-30], TAEJIN AHN ET AL: "Pathway-Driven Discovery of Rare Mutational Impact on Cancer", BIOMED RESEARCH INTERNATIONAL, vol. 486, no. 2, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 405-10, XP055150660, ISSN: 2314-6133, DOI: 10.1158/0008-5472.SABCS12-PD01-04, NAKADE JUNYA ET AL: "Triple inhibition of EGFR, Met, and VEGF suppresses regrowth of HGF-triggered, erlotinib-resistant lung cancer harboring an EGFR mutation.", JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY : OFFICIAL PUBLICATION OF THE INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER JUN 2014, vol. 9,

no. 6, 30 May 2014 (2014-05-30), pages 775-783, XP055222509, ISSN: 1556-1380, LAZAR VLADIMIR ET AL: "A simplified interventional mapping system (SIMS) for the selection of combinations of targeted treatments in non-small cell lung cancer.", ONCOTARGET 10 JUN 2015, vol. 6, no. 16, 10 June 2015 (2015-06-10), pages 14139-14152, XP002747687, ISSN: 1949-2553

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/>

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåte for å bestemme, i en pasient som har kreft, en klassifisering
 5 av intervensjonspunkter i henhold til deres aktiveringsstatus, hvor
 intervensjonspunktet består av legemiddelmål eller gruppe av legemiddelmål og noen
 gener oppstrøms for legemiddelmålene som sammen reflekterer en spesifikk biologisk
 aktivitet som er gjennomførbar gjennom terapeutiske intervensjoner, hvor
 - intervensjonspunktene omfatter gruppen av spor som består av HER,
 - 10 CDK4,6, PLK/AURK/kinesiner, angiogenese, angiopoietiner, immunmodulatorer,
 PI3K, MET, MEK, ERK, antiapoptose, FGF, mTOR, Ras/Raf, telomerase,
 IGF/glykolyse, Wnt, PARP, HDAC, JAK-STAT, Hedgehog, NOTCH-spor, DNA
 reparasjon og RET, ALK, ROS1 og UB1, eller en hvilken som helst undergruppe
 derav av minst 10 intervensjonspunkter; og hvor genene til hvert
 - 15 intervensjonspunkt er definert i henhold til tabell 1 eller 9;
 - hvor fremgangsmåten omfatter
 - karakterisering av en tumorprøve i forhold til en normal histologisk
 samsvarende prøve fra samme pasient, som inkluderer
 - for hvert spor for gruppen eller undergruppen av intervensjonspunkter,
 - 20 bestemmelse av mRNA-ekspressionsnivået av genene til intervensjonspunktet
 som angitt i tabell 1 eller 9, hvorved det bestemmes en ganger endring av
 mRNA-ekspresjon av tumor mot normal, (referert til som mRNA TvN ganger
 endring);
 - hel eller delvis sekvensering av gener i tabell 1 eller 9, og derved identifisere
 - 25 tilstedeværelsen av aktiverende mutasjon i tumorprøven;
 - for hvert intervensjonspunkt for gruppen eller undergruppen av
 intervensjonspunkter, bestemmelse av nivået av miRNAer av genene for
 intervensjonspunktet som beskrevet i tabell 11, og derved bestemme en
 ganger endring av miRNAer nivå av tumor versus normal, (referert til som
 - 30 miRNA TvN ganger endring);
 - eventuelt, for hvert intervensjonspunkt for gruppen eller undergruppen av
 intervensjonspunkter, bestemmelse av kopi-antall variasjonen av genene for
 intervensjonspunktet som angitt i tabell 1 eller 9, hvorved en tumor
 bestemmes versus normal ganger endring av de amplifiserte genene;
 - 35 - beregning av en gjennomsnittlig miRNAer ganger endring for hvert gen som
 gjennomsnittet av miRNA TvN ganger endringer for genet, og beregning av en
 korrigert mRNA TvN ganger endring ved å dividere mRNA ganger endring

Tumor versus Normal for genet (mRNA TvN ganger endring) ved den gjennomsnittlige ganger endringen for miRNAene av genet (gjennomsnittlig miRNA TvN ganger endring), hvor den korrigerte mRNA TvN ganger endring for genet anvendes til å beregne det aritmetiske gjennomsnittet av mRNA TvN ganger endringer for genene for hvert intervensjonspunkt.

- beregning av en poengsum for hver vei basert på karakteriseringsdata, hvor
- dersom det i tumorprøven detekteres tilstedeværelse av en aktiverende mutasjon av et gen av et intervensjonspunkt, da blir en maksimal poengsum gitt til intervensjonspunktet, spesielt en poengsum på 10 hvis poengsummen er fra 1 til 10;

- en poengsum, fortrinnsvis fra 1 til 10, beregnes basert på det aritmetiske gjennomsnittet av mRNA TvN ganger endringer av gener for hvert intervensjonspunkt for gruppen eller undergruppen av intervensjonspunkter, forutsatt at mRNA TvN ganger endring av et gen kun tas i betraktning dersom verdien er minst 1,3; og

- poengsummen til hvert intervensjonspunkt for gruppen eller undergruppen av intervensjonspunkter er enten

a. summen av poengsummen på grunn av tilstedeværelsen av en aktiverende mutasjon og poengsummen beregnet ved gjennomsnittet av mRNA TvN ganger endringer; eller

b. poengsummen på grunn av tilstedeværelsen av en aktiverende mutasjon hvis der er en mutasjon eller poengsummen beregnet ut fra det aritmetiske gjennomsnittet av mRNA TvN ganger endringer i fravær av mutasjon; og

- klassifisering av intervensjonspoengene i henhold til de beregnede poengsummene,

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor genene i tabell 10 sekvenseres for å detektere nærværet av mutasjoner som definert i tabell 10 og p53-genet sekvenseres.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nivået av miRNAer bestemmes og anvendes til å beregne en korrigert mRNA TvN ganger endring for genene av de følgende intervensjonspunktene: mTOR-AKT-PTEN, RAS, ERK, PI3K og immunmodulatorer.

4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor, for hvert intervensjonspunkt for gruppen eller undergruppen av intervensjonspunkter, omfatter

fremgangsmåten å bestemme kopi-antall variasjonen av genene for sporet som beskrevet i tabell 1 eller 9.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor, før trinnet med beregning av poengsum, beregnes en korrigert mRNA TvN ganger endring av et gen for et intervensjonspunkt ved å multiplisere mRNA TvN ganger endring av genet ved CNV ganger endringen av genet og den korrigerte mRNA TvN ganger endringen av genet blir da brukt til å beregne det aritmetiske gjennomsnittet av mRNA TvN ganger endringer av genene for hvert intervensjonspunkt.
6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor undergruppen av intervensjonspunkter består i den følgende gruppe: Her, CDK4,6, PLK/AURK/kinesiner, angiogenese, immunmodulatorer, PI3K, MET, MEK, ERK, anti-apoptose, FGF, mTOR, Ras/Raf, IGF/glykolyse, Wnt, PARP og DNA reparasjon.
7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, som videre omfatter å velge en gruppe av tre aktiverte eller forstyrrede intervensjonspunkter i en pasient som har kreft, hvor tre intervensjonspunkter velges blant intervensjonspunktene som har de høyeste poengsummene, fortrinnsvis tre intervensjonspunkter som har de høyeste poengsummene.
8. Fremgangsmåte for å velge en kombinasjon av tre legemidler som er anvendbare for behandling av en pasient som har kreft, hvor en gruppe av tre aktiverte eller forstyrrede intervensjonspunkter velges ved fremgangsmåten ifølge krav 7, og hvor et legemiddel velges for hvert eller forstyrret intervensjonspunkt, og gir derved en kombinasjon av tre legemidler.
9. Anvendelse av et kit for å klassifisere spor i henhold til deres aktiveringsstatus, hvor kitet omfatter midler for måling av mRNA-ekspressionsnivået av genene i tabell 1 eller 9 for intervensjonspunkter som omfatter gruppen bestående av HER, CDK4,6, PLK/AURK/kinesiner, angiogenese, angiopoietiner, immunmodulatorer, PI3K, MET, MEK, ERK, anti-apoptose, FGF, mTOR, Ras/Raf, telomerase, IGF/glykolyse, Wnt, PARP, HDAC, JAK-STAT, Hedgehog, NOTCH spor, DNA reparasjon og RET, ALK, ROS1 og UB1 eller en hvilken som helst undergruppe derav av minst 10 intervensjonspunkter, og hvor kitet videre omfatter midler for å måle miRNA-nivået av miRNA i tabell 11 for intervensjonspunkter som omfatter gruppen bestående av HER, CDK4,6, PLK/AURK/kinesiner, angiogenese, angiopoietiner, immunmodulatorer, PI3K, MET,

MEK, ERK, anti-apoptose, FGF, mTOR, Ras/Raf, telomerase, IGF/glykolyse, Wnt, PARP, HDAC, JAK -STAT, Hedgehog, NOTCH, DNA reparasjon og RET, ALK, ROS1 og UB1, eller en hvilken som helst undergruppe derav på minst 10 intervensjonspunkter.

5 10. Anvendelse ifølge krav 9, hvor kitet videre omfatter midler for å detektere mutasjonene i tabell 10.

11. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-10, hvor kitet videre omfatter midler for å bestemme kopiantallvariasjonen av genene i tabell 1 eller 9 for
10 spor som omfatter gruppen bestående av HER, CDK4,6, PLK/AURK/kinesiner, angiogenese, angiopoietiner, immunmodulatorer, PI3K, MET, MEK, ERK, anti-apoptose, FGF, mTOR, Ras/Raf, telomerase, IGF/glykolyse, Wnt, PARP, HDAC, JAK-STAT, Hedgehog, NOTCH, DNA reparasjon og RET, ALK, ROS1 og UB1, eller en hvilken som helst undergruppe derav på minst 10 intervensjonspunkter.

15

12. Legemiddelkombinasjon for anvendelse i behandling av kreft, hvor legemiddelkombinasjonen er valgt i gruppen bestående av

anti PD1L + Pan RAF inhibitor + MtorPI3K inhibitor

anti PD1L + Pan RAF inhibitor + angiogenese inhibitor

20

anti PD1L + Pan RAF inhibitor + MET inhibitor

anti PD1L + Pan RAF inhibitor + CDK4,6 inhibitor

anti CTLA4 + Pan RAF inhibitor + MtorPI3K inhibitor

anti CTLA4 + Pan RAF-inhibitor + angiogenese inhibitor

anti CTLA4 + Pan RAF inhibitor + MET inhibitor

25

anti CTLA4 + Pan RAF inhibitor + CDK4,6 inhibitor

anti PD1L + MEK inhibitor + MtorPI3K dobbelt inhibitor

anti PD1L + MEK inhibitor + angiogenese inhibitor

anti PD1L + MEK inhibitor + MET inhibitor

anti PD1L + MEK inhibitor + CDK, -6 inhibitor

30

anti CTLA4 + MEK-inhibitor + MtorPI3K-dobbelt inhibitor

anti CTLA4 + MEK inhibitor + MET inhibitor

anti CTLA4 + MEK inhibitor + angiogenese inhibitor, og

anti CTLA4 + MEK inhibitor + CDK4,6 inhibitor;

og hvor legemiddelkombinasjonen er valgt ved fremgangsmåten ifølge krav 8.

35

13. Legemiddelkombinasjon for anvendelse ifølge krav 12, hvor legemiddelkombinasjonen er valgt i gruppen bestående av

- Medi-4736 + MLN2480 + PF-384
- Medi-4736 + MLN2480 + Axitinib eller Motesanib
- Medi-4736 + MLN2480 + Crizotinib
- Medi-4736 + MLN2480 + Palbociclib
- 5 Tremelimumab + MLN2480 + PF-384
- Tremelimumab + MLN2480 + Axitinib eller Motesanib
- Tremelimumab + MLN2480 + Crizotinib
- Tremelimumab + MLN2480 + Palbociclib
- Medi-4736 + Selumetinib + PF-384
- 10 Medi-4736 + Selumetinib + Axitinib eller Motesanib
- Medi-4736 + Selumetinib + Crizotinib
- Medi-4736 + Selumetinib + Palbociclib
- Tremelimumab + Selumetinib + PF-384
- Tremelimumab + Selumetinib + Crizotinib
- 15 Tremelimumab + Selumetinib + Axitinib eller Motesanib, og
- Tremelimumab + Selumetinib + Palbociclib.