



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3198033 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.06.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.02.16
(86)	European Application Nr.	15782109.1
(86)	European Filing Date	2015.09.18
(87)	The European Application's Publication Date	2017.08.02
(30)	Priority	2014.09.26, US, 201462056159 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium
(72)	Inventor	KARKERA, Jayaprakash, 1400 McKean Road, Spring House Pennsylvania 19477, USA PLATERO, Suso Jesus, 1400 McKean Road, Spring House Pennsylvania 19477, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	USE OF FGFR MUTANT GENE PANELS IN IDENTIFYING CANCER PATIENTS THAT WILL BE RESPONSIVE TO TREATMENT WITH AN FGFR INHIBITOR
(56)	References Cited:	EP-A1-1 659 175, EP-A1-1 964 837, US-A1-2013 296 326, WO-A2-2014/113729, WO-A2-2014/071419, WO-A2-2013/089882, WO-A1-2014/051022, WO-A1-2014/018841, WO-A1-2014/007369, WO-A1-2013/179034, WO-A1-2013/087725 Y.-M. WU ET AL: "Identification of Targetable FGFR Gene Fusions in Diverse Cancers", CANCER DISCOVERY, vol. 3, no. 6, 4 April 2013 (2013-04-04), pages 636-647, XP055123926, ISSN: 2159-8274, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0050 QING JING ET AL: "Antibody-based targeting of FGFR3 in bladder carcinoma and t(4;14)- positive multiple myeloma in mice", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, B M J GROUP, GB, vol. 119, no. 5, 1 May 2009 (2009-05-01), pages 1216-1229, XP002594035, ISSN: 0021- 9738, DOI: 10.1172/JCI38017 [retrieved on 2009-04-20] DATABASE Geneseq [Online] 27 November 2008 (2008-11-27), "Human FGFR 2 mRNA target sequence for mdRNA, SEQ ID:3954.", XP055257043, retrieved from EBI accession no. GSN:ATM46802 Database accession no. ATM46802

SHINMURA KAZUYA ET AL: "A novel somatic FGFR3 mutation in primary lung cancer", ONCOLOGY REPORTS, SPANDIDOS PUBLICATIONS, GR, vol. 31, no. 3, 1 March 2014 (2014-03-01), pages 1219-1224, XP008170551, ISSN: 1791-2431, DOI: 10.3892/OR.2014.2984 [retrieved on 2014-01-20]

A. J. SABNIS ET AL: "FGFR Fusions in the Driver's Seat", CANCER DISCOVERY, vol. 3, no. 6, 1 June 2013 (2013-06-01), pages 607-609, XP055206314, ISSN: 2159-8274, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0185

Makito Miyake ET AL: "1- tert -Butyl-3-[6-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-(4-di ethylamino-butylamino)-pyrido[2,3- d]pyrimidin-7-yl]-urea (PD173074), a Selective Tyrosine Kinase Inhibitor of Fibroblast Growth Factor Receptor-3 (FGFR3), Inhibits Cell Proliferation of Bladder Cancer Carrying the FGFR3 Gene Mutation along with Up-", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 332, no. 3, 2 December 2009 (2009-12-02), pages 795-802, XP055626351, US ISSN: 0022-3565, DOI: 10.1124/jpet.109.162768

BRITTANY C. PARKER ET AL: "The tumorigenic FGFR3-TACC3 gene fusion escapes miR-99a regulation in glioblastoma", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 123, no. 2, 1 February 2013 (2013-02-01), pages 855-865, XP055127845, ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI67144 & Brittany C Parker ET AL: "Supplementary data for The tumorigenic FGFR3-TACC3 gene fusion escapes miR-99a regulation in glioblastoma", Journal of Clinical Investigation, vol. 123, no. 2, 1 February 2013 (2013-02-01), pages 855-865, XP055127920, ISSN: 0021-9738

D. SINGH ET AL: "Transforming Fusions of FGFR and TACC Genes in Human Glioblastoma", SCIENCE, vol. 337, no. 6099, 26 July 2012 (2012-07-26), pages 1231-1235, XP055237736, US ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.1220834

DATABASE Geneseq [Online] 7 November 2013 (2013-11-07), "FGFR3-TACC3 gene fusion PCR primer, FGFR3-TACC3(F18T11)_qPCR_F SEQ:15.", XP002753027, retrieved from EBI accession no. GSN:BAT14432 Database accession no. BAT14432

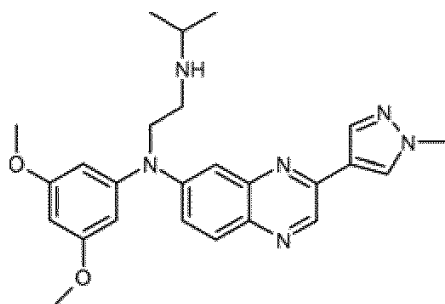
TRUDEL SUZANNE ET AL: "Evaluation of XL999, a potent inhibitor of FGFR3, for the potential treatment of t(4;14) positive multiple myeloma", BLOOD, vol. 110, no. 11, Part 1, November 2007 (2007-11), pages 741A-742A, XP055241142, & 49TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; ATLANTA, GA, USA; DECEMBER 08 -11, 2007 ISSN: 0006-4971

S. V. WILLIAMS ET AL: "Oncogenic FGFR3 gene fusions in bladder cancer", HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 22, no. 4, 15 February 2013 (2013-02-15), pages 795-803, XP055105338, ISSN: 0964-6906, DOI: 10.1093/hmg/dds486

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 identifisere en blærekreftpasient som er responsiv for behandling med en hemmer av fibroblastvekstfaktorreceptor (FGFR), hvor FGFR-hemmeren omfatter en forbindelse som har strukturen i formel (I),



(I), (JNJ-42756493)

5

et N-oxid derav, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav, og hvor fremgangsmåten omfatter å:

- (a) evaluere en biologisk prøve fra pasienten for en FGFR-mutant fra et FGFR-mutantgenpanel, hvor FGFR-mutanten er FGFR-enkeltnukleotidpolymorfismen FGFR3 S249C, og hvor evalueringen omfatter å

10

amplifisere cDNA med et par primere som bindes til og amplifiserer en eller flere FGFR-mutanter fra FGFR-mutantgenpanelet; og

15

bestemme om den ene eller flere FGFR-mutanter fra FGFR-mutantgenpanelet foreligger i prøven, hvor nærværet av den ene eller flere FGFR-mutanter hvorav én mutant ville være FGFR3 S249C, indikerer at pasienten er responsiv for behandling med FGFR-hemmeren; eller

20

- (b) evaluere en biologisk prøve fra pasienten for nærværet av en eller flere FGFR-mutanter fra et FGFR-mutantgenpanel, hvor FGFR-mutanten er FGFR-enkeltnukleotidpolymorfismen FGFR3 S249C, hvor nærværet av den ene eller flere FGFR-mutanter indikerer at pasienten er responsiv for behandling med FGFR-hemmeren.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor mutantgenpanelet ytterligere omfatter:

(a) FGFR-fusjonsgenet FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:TACC3-Intron, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR2:CCDC6, eller FGFR2:OFD1, eller hvilken som helst kombinasjon derav;

og/eller,

- 5 (b) FGFR-enkelt nukleotidpolymorfismen FGFR3 R248C, FGFR3 G370C eller FGFR3 Y373C, eller hvilken som helst kombinasjon derav.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor FGFR-mutantgenpanelet ytterligere omfatter FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 G370C, eller FGFR3 Y373C, eller
10 hvilken som helst kombinasjon derav.

4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1(b)-3, hvor evalueringen omfatter å amplifisere cDNA med et par primere som bindes til og amplifiserer en eller flere FGFR-mutanter fra FGFR-mutantgenpanelet; valgfritt hvor cDNA er forhåndsamplifisert cDNA.

- 15 5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor FGFR-mutanten og primerparet er FGFR3 S249C og primere som har sekvensene i SEQ ID NO:25 og SEQ ID NO:26 eller SEQ ID NO:33 og SEQ ID NO:34, og valgfritt:

FGFR3:TACC3 v1 og primere som har aminosyresekvensene i SEQ ID NO:5 og SEQ ID NO:6;

- 20 FGFR3:TACC3 v3 og primere som har sekvensene i SEQ ID NO:7 og SEQ ID NO:8;

FGFR3:TACC3-Intron og primere som har sekvensene i SEQ ID NO:9 og SEQ ID NO:10;

FGFR3:BAIAP2L1 og primere som har sekvensene i SEQ ID NO: 11 og SEQ ID NO:12;

- 25 FGFR2:BICC1 og primere som har sekvensene i SEQ ID NO:13 og SEQ ID NO:14;

FGFR2:AFF3 og primere som har sekvensene i SEQ ID NO:15 og SEQ ID NO:16;

FGFR2:CASP7 og primere som har sekvensene i SEQ ID NO:17 og SEQ ID NO:18;

FGFR2:CCDC6 og primere som har sekvensene i SEQ ID NO:19 og SEQ ID NO:20;

FGFR2:OFD1 og primere som har sekvensene i SEQ ID NO:21 og SEQ ID NO:22;

5 FGFR3 R248C og primere som har sekvensene i SEQ ID NO:23 og SEQ ID NO:24
eller SEQ ID NO:31 og SEQ ID NO:32;

FGFR3 G370C og primere som har sekvensene i SEQ ID NO:27 og SEQ ID NO:28
eller SEQ ID NO:35 og SEQ ID NO:36;

FGFR3 Y373C og primere som har sekvensene i SEQ ID NO:29 og SEQ ID NO:30
eller SEQ ID NO:37 og SEQ ID NO:38;

10 eller hvilken som helst kombinasjon derav.

6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor
evalueringen omfatter å:

15 isolere RNA fra den biologiske prøve og syntetisere cDNA fra det isolerte RNA;
valgfritt hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å pre-amplifisere cDNA'et før
amplifikasjonstrinnet.

7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1(a) eller 2-6, hvor
cDNA'et forhåndsamplifiseres.

20 8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1(a) eller 2-7, hvor
amplifikasjonstrinnet omfatter å utføre sanntids-PCR; valgfritt hvor sanntids-PCR'en
utføres med én eller flere prober omfattende SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:44, SEQ ID
NO:45, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, SEQ ID
NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:54, og/eller SEQ
ID NO:55; og/eller valgfritt hvor sanntids-PCR'en utføres med én eller flere 3'-
25 blokkerende oligonukleotider omfattende SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:41 og/eller
SEQ ID NO:42.

9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1(a) eller 2-8, hvor
bestemmelsestrinnet omfatter å sekvensiere det amplifiserte cDNA.