



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3301446 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G01N 33/574 (2006.01)
C12Q 1/68 (2018.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.09.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.04.15
(86)	European Application Nr.	17190657.1
(86)	European Filing Date	2010.02.11
(87)	The European Application's Publication Date	2018.04.04
(30)	Priority	2009.02.11, US, 151758 P 2009.04.17, US, 170565 P 2009.07.29, US, 229686 P
(84)	Designated Contracting States:	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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Caris MPI, Inc., 750 West John Carpenter Freeway Suite 800, Irving, TX 75039, USA
(72)	Inventor	VON HOFF, Daniel, D., 445 North Fifth StreetThird Floor, Phoenix, AZ 85004, USA LOESCH, David, M., 445 North Fifth StreetThird Floor, Phoenix, AZ 85004, USA ALARCON, Arlet, 445 North Fifth StreetThird Floor, Pheonix, AZ 85004, USA PENNY, Robert, J., 445 North Fifth StreetThird Floor, Phoenix, AZ 85004, USA WRIGHT, Alan, 445 North Fifth StreetThird Floor, Phoenix, AZ 85004, USA MCGINNIS, Matthew, J., 15485 Andorra Way, San Diego, CA 92129, USA BENDER, Ryan, P., 200 East Fillmore StreetApt. 118, Phoenix, AZ 85004, USA PAWLOWSKI, Traci, 445 North Fifth StreetThird Floor, Phoenix, AZ 85004, USA KUSLICH, Christine, 1017 S Gilbert RdSte 104, Mesa, AZ 85204-4443, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **MOLECULAR PROFILING OF TUMORS**

(56) References
Cited: WO-A2-2006/086777
 WO-A2-2007/009013
 C.-Q. ZHU ET AL: "Role of KRAS and EGFR As Biomarkers of Response to Erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 26, no. 26, 10 September 2008 (2008-09-10), pages 4268-4275, XP055080639, ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2007.14.8924

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/>

3301446

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for identifisering av en kandidatbehandling for en kreft hos et individ med behov for dette, omfattende å utføre DNA-sekvensering på en prøve som er hentet fra individet for å bestemme en sekvenseringsmutasjonsprofil på en
 - 5 gengruppe som omfatter KRAS, BRAF, c-KIT og EGFR.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten videre omfatter:
 - (i) å sammenligne sekvenseringsmutasjonsprofilen med en regeldatabase, hvor regeldatabasen omfatter en kartlegging av behandlinger hvis
 - 10 biologiske aktivitet mot kreftceller er kjent, som har null eller flere mutasjoner i ett eller flere gener som er innbefattet av sekvenseringsmutasjonsprofilen; og
 - (ii) å identifisering kandidatbehandlingen hvis:
 - i. sammenligningen indikerer at behandlingen burde ha biologisk aktivitet
 - 15 mot kreften; og
 - ii. sammenligningen kontraindiserer ikke behandlingen for behandling av kreften.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor prøven omfatter formalinfiksert parafininnstøpt (FFPE) vev, ferskfrosset (FF) vev eller vev som er omfattet i en
 - 20 løsning som preserverer nukleinsyre eller proteinmolekyler.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor gengruppen videre omfatter PI3K.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor gengruppen videre omfatter én eller flere av ABCC1, ABCG2, ACE2, ADA, ADH1C, ADH4, AGT, androgenreseptor, AR, AREG, ASNS, BCL2, BCRP, BDCA1, BIRC5, B-RAF, BRCA1, BRCA2, CA2, caveolin, CD20, CD25, CD33, CD52, CDA, CDK2, CDW52, CES2, CK 14, CK 17, CK 5/6, c-KIT, c-Myc, COX-2, syklin D1, DCK, DHFR, DNMT1, DNMT3A,
 - 30 DNMT3B, E-kadherin, ECGF1, EGFR, EPHA2, epiregulin, ER, ERBR2, ERCC1, ERCC3, EREG, ESR1, FLT1, folatreseptor, FOLR1, FOLR2, FSHB, FSHPRH1, FSHR, FYN, GART, GNRH1, GNRHR1, GSTP1, HCK, HDAC1, Her2/Neu, HGF,

3301446

HIF1A, HIG1, HSP90, HSP90AA1, HSPCA, IL13RA1, IL2RA, KDR, KIT, K-RAS, LCK, LTB, lymfotoksin-beta-reseptor, LYN, MGMT, MLH1, MRP1, MS4A1, MSH2, Myc, NFKB1, NFKB2, NFKBIA, ODC1, OGFR, p53, p95, PARP-1, PDGFC, PDGFR, PDGFRA, PDGFRB, PGP, PGR, PI3K, POLA, POLA1, PPARG, 5 PPARGC1, PR, PTEN, PTGS2, RAF1, RARA, RRM1, RRM2, RRM2B, RXRB, RXRG, SPARC, SPARC MC, SPARC PC, SRC, SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, SSTR5, survivin, TK1, TLE3, TNF, TOP1, TOP2A, TOP2B, TOPO1, TOPO2B, topoisomerase II, TS, TXN, TXNRD1, TYMS, VDR, VEGF, VEGFA, VEGFC, VHL, YES1 og ZAP70.

10

6. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor de i regelbasen inneholdte regler er basert på effektiviteten av ulike behandlinger som er bestemt for et målgen eller genprodukt.

15 **7.** Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor kandidatbehandlingen omfatter administrasjon av ett eller flere terapeutiske kandidatmidler.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor:

20 (i) det ene eller de flere terapeutiske kandidatmidler omfatter 5-fluorouracil, abarelix, alemtuzumab, aminoglutetimid, anastrozol, asparaginase, aspirin, ATRA, azacitidin, bevacizumab, beksaroten, bicalutamid, bortezomib, calcitriol, capecitabin, karboplatin, celecoxib, cetuximab, chemoendokrinbehandling, kolekalsiferol, cisplatin, karboplatin, cyklofosfamid, cyklofosfamid/vinkristin, cytarabin, dasatinib, decitabin, 25 doxorubicin, epirubicin, erlotinib, etoposid, eksemestan, flutamid, fulvestrant, gefitinib, gefitinib + trastuzumab, gemcitabin, gonadorelin, goserelin, hydroksyurea, imatinib, irinotekan, iksabepilon, lapatinib, letrozol, leuprolid, liposomal doxorubicin, medroksyprogesteron, megestrol, metotrexat, mitomycin, nab-paklitaxel, octreotid, oksaliplatin, paklitaxel, 30 panitumumab, pegaspargase, pemetrexed, pentostatin, sorafenib, sunitinib, tamoxifen, temozolomid, topotecan, toremifen, trastuzumab,

3301446

VBMCP/cyklofosfamid, vinkristin eller en hvilken som helst kombinasjon derav; og/eller

(ii) det ene eller de flere terapeutiske kandidatmidler omfatter aromatasehemmere; og/eller

5 (iii) det ene eller de flere terapeutiske kandidatmidler omfatter fluorpyrimidiner; og/eller

(iv) det ene eller de flere terapeutiske kandidatmidler omfatter 5FU, bevacizumab, capecitabin, cetuximab, cetuximab + gemcitabin, cetuximab + irinotekan, cyklofosfamid, diethylstibesterol, doxorubicin, erlotinib, etoposid, eksemestan, gemcitabin, gemcitabin + etoposid, gemcitabin + pemetrexed, irinotekan, irinotekan + sorafenib, lapatinib, lapatinib + tamoxifen, letrozol, letrozol + capecitabin, mitomycin, nab-paklitaxel, nab-paklitaxel + gemcitabin, nab-paklitaxel + trastuzumab, oksaliplatin, oksaliplatin + 5FU + trastuzumab, panitumumab, pemetrexed, sorafenib, sunitinib, sunitinib + mitomycin, tamoxifen, temozolomid, temozolomid + bevacizumab, temozolomid + sorafenib, trastuzumab, vinkristin eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor prøven omfatter kreftceller.

20

10. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor:

(i) individet har tidligere vært behandlet med ett eller flere terapeutiske midler for behandling av en kreft; og/eller

(ii) individet har ikke tidligere vært behandlet med ett eller flere identifiserte terapeutiske kandidatmidler.

25

11. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor DNA-sekvenseringen utføres:

(i) under anvendelse av i det minste én av polymerasekjedereaksjon (PCR), pyrosekvensering, sanntids-PCR, Sanger-sekvensering, NextGen-sekvensering, metyleringsspesifikk PCR (MSPCR), restriksjonsfragment lengdepolymerfi (RFLP-analyse), et enkelt nukleotidpolymorfisme (SNP)-

30

3301446

mikroarray, in situ hybridisering (ISH) og fluorescerende in situ hybridisering (FISH); og/eller

- (ii) for å identifisere i det minste én av en punktmutasjon, polymorfisme, delesjon, insersjon, substitusjon, translokasjon, fusjon, brudd, duplikasjon, 5
amplifikasjon og repetisjon.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2 eller 10, hvor

- (i) kreften omfatter en metastatisk kreft; og/eller
(ii) kreften er refraktær overfor en tidligere behandling; og/eller
10 (iii) kreften er refraktær overfor en tidligere behandling og den tidligere
behandling omfatter standardpleien for kreften.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor

- (i) kreften omfatter en prostatakreft, lungekreft, et melanom, en småcellet
15 spiserørs-/retroperitonealkreft, et kolangiokarsinom, et mesoteliom, en
hode- og halskreft, pankreaskreft, magekreft, peritonealt pseudomyksom,
analkanalkreft, vaginal kreft, livmorhalskreft, nyrekreft, ekkrint
seteadenokarsinom, spyttkjerteladenokarsinom, uterint bløtvevssarkom,
GIST eller anaplastisk tyreoidkreft; og/eller
20 (ii) kreften omfatter en kreft i mellomøret, indre øre, blindtarm, knokler, ledd,
ryggmarg, bryst, bindevev, spiserør, nese, ekstrahepatiske galleganger,
munn, intrahepatiske galleganger, nyre, blindtarm-tykktarm, strupehode,
lever, lunge, bronkie, lymfeknuter, hjerne, spinal, øye, orofarynx, endokrine
kjertler, kvinnelige genitalia, penis, scrotum, plevra, rectum, nyrebekken,
25 ureter, peritoneum, spyttkjertel, hud, tynntarm, mage, testis, tunge eller
urinblære; og/eller
(iii) kreften omfatter en kreft i bløtvev; og/eller
(iv) kreften omfatter nevroendokrin kreft i bukspyttkjertelen, en kreft i
bihulene, en leppekreft, en kreft i nesebrusk, en netthinnekreft, en kreft i det
30 hematoioptiske system, en kreft i nyrebekken eller en kreft i aksessoriet;
og/eller

3301446

(v) kreften omfatter en kreft i binyrene, lillehjernen, livmorhalsen, corpus uteri, øyeeple, eggleder, eggstokk, bukspyttkjertel, hypofyse, prostata, thymus, skjoldbruskkjertel, vagina, labia eller vulva; og/eller

5 (vi) kreften omfatter en brystkreft, kolorektalkreft, lungekreft, kolangiokarsinom, mesoteliom, svettekjertelkreft eller GIST; og/eller

(vii) kreften omfatter en ikke-småcellet lungekreft.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor

10 (i) prøven omfatter celler valgt fra gruppen bestående av fett, binyrebark, binyre, binyremedulla, blindtarm, blære, blod, blodkar, knokler, benbrusk, hjerne, bryst, tykktarm, dendrittiske celler, skjelettmuskel, spiserør, eggleder, fibroblast, galleblære, nyre, strupehode, lever, lunge, lymfekjertel, melanocytter, mesotelkledning, myoepiteliale celler, eggstokk, bukspyttkjertel, parotid, prostata, spyttkjertel, sinusvev, hud, tynntarm, glatt
15 muskel, mage, synovium, testis, thymus, skjoldbrusk og livmor; og/eller
(ii) prøven omfatter osteoblaster, leddlinjevevceller, seneceller eller endometrieceller; og/eller
(iii) prøven omfatter celler valgt fra gruppen bestående av livmorhals, colon sigmoidideum og corpus uteri.

20

15. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor

(i) progresjonsfri overlevelse (PFS) eller sykdomsfri overlevelse (DFS) for individet forlenges; og/eller

25 (ii) PFS eller DFS forlenges med i det minste 30% sammenlignet med tidligere behandling.