



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2928477 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 31/7125 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.10.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.07.24
(86)	European Application Nr.	13861008.4
(86)	European Filing Date	2013.11.15
(87)	The European Application's Publication Date	2015.10.14
(30)	Priority	2012.12.07, US, 201261734941 P 2013.03.15, US, 201313841711 2013.03.15, US, 201361799069 P 2013.11.05, US, 201361900347 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
(73)	Proprietor	Geron Corporation, 149 Commonwealth Drive, Menlo Park, CA 94025, USA
(72)	Inventor	STUART, Monic, J., 2828 Churchill Drive, Hillsborough, CA 94010, USA KELSEY, Stephen, 1468 Hamilton Avenue, Palo Alto, CA 94301, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	USE OF THE TELOMERASE INHIBITOR IMETELSTAT FOR THE TREATMENT OF MYELOFIBROSIS
------	-------	--

(56)	References Cited:	CN-A- 101 220 044, WO-A2-2006/113426, US-A1- 2005 282 893 TAUCHI TETSUZO ET AL: "Activity of a novel G-quadruplex-interactive telomerase inhibitor, SOT-095, against human leukemia cells: Involvement of ATM-dependent DNA damage response pathways", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, [Online] vol. 102, no. 11, 16 November 2003 (2003-11-16), page 652a, XP008180575, ISSN: 0006-4971 Retrieved from the Internet: URL: http://www.bloodjournal.org/ > BAERLOCHER G.M. ET AL.: 'Imetelstat Rapidly Induces and Maintains Substantial Hematologic
------	----------------------	---

and Molecular Responses in Patients with Essential Thrombocythemia (ET) Who Are Refractory or Intolerant to Prior Therapy: Preliminary Phase II Results' BLOOD (ASH ANNUAL MEETING ABSTRACTS vol. 120, no. 21, 16 November 2012, XP055254428

BRASSAT U. ET AL.: 'Functional p53 is required for effective execution of telomerase inhibition in BCR-ABL-positive CML cells' EXPERIMENTAL HEMATOLOGY vol. 39, no. 1, January 2011, pages 66 - 76, XP027562087

ROTH A. ET AL.: 'Imetelstat (GRN163L)--telomerase-based cancer therapy' RECENT RESULTS IN CANCER RESEARCH vol. 184, 2010, pages 221 - 234, XP008179309

ROTH A. ET AL.: 'Telomerase is limiting the growth of acute myeloid leukemia cells' LEUKEMIA vol. 17, no. 12, December 2003, pages 2410 - 2417, XP055254440

KAKIUCHI YASUTAKA ET AL.: "Inhibition of Human Tumor Cell Proliferation by the Telomerase Inhibitor TELIN", CYTOLOGIA (TOKYO), vol. 75, no. 2, June 2010 (2010-06), pages 177-183, XP8180568, ISSN: 0011-4545

CLAUDIO BRUNOLD ET AL.: "3843: Imetelstat, A Potent Telomerase Inhibitor, Inhibits the Spontaneous Growth of CFU-Meg In Vitro From Essential Thrombocythemia Patients but Not From Healthy Individuals", BLOOD, vol. 118, no. 21, 18 November 2011 (2011-11-18), - 13 December 2011 (2011-12-13), page 3843, XP55254840, US ISSN: 0006-4971

CATENACCI ET AL.: "Myelodysplastic syndromes: A comprehensive review", BLOOD REVIEWS, CHURCHILL LIVINGSTONE, AMSTERDAM, NL, vol. 19, no. 6, 1 November 2005 (2005-11-01), pages 301-319, XP005167052, ISSN: 0268-960X, DOI: 10.1016/J.BLRE.2005.01.004

MARITZ M.F. ET AL.: 'Targeting telomerase in hematologic malignancy' FUTURE ONCOLOGY vol. 6, no. 5, 2010, pages 769 - 789, XP008178589

EL-DALY H. ET AL.: 'Selective cytotoxicity and telomere damage in leukemia cells using the telomerase inhibitor BIBR1532' BLOOD vol. 105, no. 4, 15 February 2005, pages 1742 - 1749, XP055254432

KELLER G. ET AL.: 'Telomeres and telomerase in chronic myeloid leukemia: impact for pathogenesis, disease progression and targeted therapy' HEMATOLOGICAL ONCOLOGY vol. 27, no. 3, 2009, pages 123 - 129, XP055254435

BRUNOLD C. ET AL.: 'Imetelstat, A Potent Telomerase Inhibitor, Inhibits the Spontaneous Growth of CFU-Meg In Vitro From Essential Thrombocythemia Patients but Not From Healthy Individuals' BLOOD (ASH ANNUAL MEETING ABSTRACTS vol. 118, no. 21, 18 November 2011, XP055254840

SUMI M. ET AL.: 'A G-quadruplex-interactive agent, telomestatin (SOT-095), induces telomere shortening with apoptosis and enhances chemosensitivity in acute myeloid leukemia' INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY vol. 24, no. 6, 2004, pages 1481 - 1487, XP055254437

BAERLOCHER GABRIELA M ET AL.: "Imetelstat Rapidly Induces and Maintains Substantial Hematologic and Molecular Responses in Patients with Essential Thrombocythemia (ET) Who Are Refractory or Intolerant to Prior Therapy: Preliminary Phase II Results", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, [Online] vol. 120, no. 21, 1 November 2012 (2012-11-01), page 179, XP008180577, ISSN: 0006-4971 Retrieved from the Internet: URL:<http://www.bloodjournal.org/>>

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.** Telomeraseinhibitor for anvendelse ved lindring av minst ett symptom som skyldes myelofibrose (MF) hos et individ, hvori telomeraseinhibitoren er imetelstat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 2.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 1, hvori det minst ene symptomet som lindres omfatter forstørret milt- og miltsmerte, tidlig metthetsfølelse, anemi, beinplager, utmattelse, feber, nattesvette, vekttap, svakhet, besvimelse, neseblødninger, blåmerker, blødning fra munn eller tannkjøtt, blodig avføring eller hjerneslag.
- 3.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 1, hvori det minst ene symptomet som lindres omfatter beinsmerte, tretthet, feber, nattesvette, vekttap, svakhet, besvimelse, neseblødninger, blåmerker, blødning fra munnen eller tannkjøttet, blodig avføring eller hjerneslag.
- 4.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 1, hvori inhibitoren reduserer neoplastisk progenitorcelleproliferasjon hos en person diagnostisert med eller mistenkt for å ha myelofibrose (MF).
- 5.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 1, hvori inhibitoren reduserer benmargsfibrose hos en person som er diagnostisert med eller mistenkt for å ha myelofibrose (MF).
- 6.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 1, hvori inhibitoren reduserer anemi.
- 7.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 1, hvori inhibitoren tilveiebringer overføringsuavhengighet av røde blodceller hos en person som er diagnostisert med eller mistenkt for å ha myelofibrose (MF) og krever minst 2 enheter av røde blodcelleoverføringer i løpet av den siste måneden for et hemoglobinnivå under 85 g/l som ikke var forbundet med klinisk åpenbar blødning.
- 8.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 1, hvori symptomet som lindres er palpabel splenomegali av en milt som er minst 10 cm ved basislinjen hos en person som er diagnostisert med eller mistenkt for å ha myelofibrose (MF), hvori den palpable splenomegalien av milten reduseres med 50 % eller mer.

- 9.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 1, hvori symptomet som lindres er palpabel splenomegali av en milt som er palpabel ved mer enn 5 cm ved basislinjen hos en person diagnostisert med eller mistenkt for å ha myelofibroose (MF), hvori milten ikke blir palpabel.
- 10.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori individet bærer en V617F-forsterkning av funksjonsmutasjon i Janus kinase 2-(JAK2)-genet og anvendelsen av telomeraseinhibitoren reduserer prosentandelen av JAK2 V617F-allelbelastning i individet.
- 11.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori individet er resistent eller intolerant mot en tidligere ikke-telomeraseinhibitorbasert terapi.
- 12.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori telomeraseinhibitoren er til administrering med en farmasøytisk akseptabel eksipiens.
- 13.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori telomeraseinhibitoren er til oral, intravenøs, subkutan, intramuskulær, lokal, intraperitoneal, intranasal, inhalasjon eller intraokulær administrering.
- 14.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori én eller flere neoplastiske stamceller bringes i kontakt med telomeraseinhibitoren.
- 15.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori den effektive mengden av en telomeraseinhibitor er 6,5 mg/kg til 11,7 mg/kg.
- 16.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori den effektive mengden av en telomeraseinhibitor er 7,5 mg/kg til 9,4 mg/kg.
- 17.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori den effektive mengden av en telomeraseinhibitor er 9,5 mg/kg til 11,7 mg/kg.
- 18.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori telomeraseinhibitoren ikke inhiberer cytokinavhengig megakaryocyttevekst.

- 19.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori telomeraseinhibitoren inhiberer cytokinuavhengig megakaryocyttevekst.
- 20.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori telomeraseinhibitoren inhiberer CFU-mega.
- 21.** Telomeraseinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 20, hvori inhibering av CFU-mega er uavhengig av reduksjon i JAK2-allelbelastning.
- 22.** Telomeraseinhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori telomeraseinhibitoren er imetelstatnatrium.
- 23.** Telomeraseinhibitoren for anvendelse ifølge krav 22, hvori den effektive mengden av en telomeraseinhibitor er 6,5 mg/kg til 11,7 mg/kg.
- 24.** Telomeraseinhibitoren for anvendelse ifølge krav 22, hvori den effektive mengden av en telomeraseinhibitor er 7,5 mg/kg til 9,4 mg/kg.
- 25.** Telomeraseinhibitoren for anvendelse ifølge krav 22, hvori den effektive mengden av en telomeraseinhibitor er 9,5 mg/kg til 11,7 mg/kg.