



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3277842 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2019.10.21

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2019.07.10

(86) European Application Nr. 16757791.5

(86) European Filing Date 2016.08.16

(87) The European Application's Publication Date 2018.02.07

(30) Priority 2015.08.17, US, 201562206194 P
2015.09.15, US, 201562218927 P
2015.10.13, US, 201562241019 P
2016.03.18, US, 201662310582 P
2016.08.09, US, 201662372662 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

(73) Proprietor Kura Oncology, Inc., 3033 Science Park Road, Suite 220, San Diego, CA 92121, USA

(72) Inventor GUALBERTO, Antonio, 8 Larch Road, Acton, MA 01720, USA
SCHOLZ, Catherine, Rose, 8 James Millen Road, North Reading, MA 01864, USA

(74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **METHODS OF TREATING CANCER PATIENTS WITH FARNESYL TRANSFERASE INHIBITORS**

(56) References Cited: WO-A1-2015/164862
WO-A2-2012/016021
DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1 April 2018 (2018-04-01), HO A ET AL: "Preliminary Results From a Phase 2 Trial of Tipifarnib in HRAS-Mutant Head and Neck Squamous Cell Carcinomas", Database accession no. PREV201800446396 & INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS, vol. 100, no. 5, 1 April 2018 (2018-04-01) , page 1367, MULTIDISCIPLINARY HEAD AND NECK CANCERS SYMPOSIUM; SCOTTSDALE, AZ, USA; FEBRUARY 15 -17, 2018 ISSN: 0360-3016(print)
Poster Presentation, Title: "Preliminary Results from a PHase 2 Trial of Tipifarnib in HRAS mutant Head & Neck Squamous Cell Carcinomas (HNSCC).

HAMADA KENJI ET AL: "Liver metastasis models of colon cancer for evaluation of drug efficacy using NOD/Shi-scid IL2R gamma(null) (NOG) mice", INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, DEMETRIOS A. SPANDIDOS ED. & PUB, GR, vol. 32, no. 1, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 153-159, XP002593182, ISSN: 1019-6439

X CHEN ET AL: "Transformation by HrasG12V is consistently associated with mutant allele copy gains and is reversed by farnesyl transferase inhibition", ONCOGENE, vol. 33, no. 47, 18 November 2013 (2013-11-18), pages 5442-5449, XP055232606, GB ISSN: 0950-9232, DOI: 10.1038/onc.2013.489

SHI YUQUAN ET AL: "Farnesyltransferase inhibitor effects on prostate tumor micro-environment and radiation survival", PROSTATE, vol. 62, no. 1, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 69-82, XP002763822, ISSN: 0270-4137

Gabriella Misso ET AL: "Pharmacological inhibition of HSP90 and ras activity as a new strategy in the treatment of HNSCC", Journal of Cellular Physiology, vol. 228, no. 1, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 130-141, XP055554899, US ISSN: 0021-9541, DOI: 10.1002/jcp.24112

YAO R ET AL: "Efficacy of the farnesyltransferase inhibitor R115777 in a rat mammary tumor model: Role of Ha-ras mutations and use of microarray analysis in identifying potential targets", CARCINOGENESIS 200607 GB, vol. 27, no. 7, July 2006 (2006-07), pages 1420-1431, XP002763821, ISSN: 0143-3334

EMMA RENNEL ET AL: "Regulation of endothelial cell differentiation and transformation by H-Ras", EXPERIMENTAL CELL RESEARCH, vol. 291, no. 1, 1 November 2003 (2003-11-01), pages 189-200, XP055315857, US ISSN: 0014-4827, DOI: 10.1016/S0014-4827(03)00347-1

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

- 5 1. Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle et H-Ras-mutert hode- og halsplateepitelkarsinom (HNSCC) i et individ, hvor forbindelsen er tipifarnib og hvor fremgangsmåten omfatter administrering av en terapeutisk effektiv mengde tipifarnib til nevnte individ, hvor nevnte HNSCC er på et avansert stadium, metastatisk, tilbakefall eller motstandsdyktig og hvor nevnte HNSCC er humant papillomavirus (HPV)-negativ.
- 10 2. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor H-Ras-mutasjonen til nevnte individ omfatter en aminosyresubstitusjon ved et kodon valgt fra gruppen bestående av G12, G13, og Q61.
- 15 3. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter bestemmelse av tilstedeværelse av H-Ras-mutasjon i en prøve fra nevnte individ.
4. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 3, hvor nevnte prøve er en vevsbiopsi eller en tumorbiopsi.
- 20 5. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 3, hvor nevnte H-Ras-mutasjon blir bestemt ved en fremgangsmåte valgt fra gruppen bestående av sekvensering, polymerase-kjedereaksjon (PCR), DNA-mikromatrise, massespektrometri (MS), enkeltnukleotid-polymorfi (SNP)-analyse, denatureringshøyytelsesvæskrokromatografi (DHPLC), og restriksjonsfragmentlengdepolymorfi (RFLP)-analyse.
- 25 6. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor tipifarnib blir administrert i en dose på 1-1000 mg/kg kroppsvekt eller hvor tipifarnib blir administrert i en dose på 600 mg to ganger om dagen eller i en dose på 900 mg to ganger om dagen.
- 30 7. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor tipifarnib blir administrert to ganger om dagen.
8. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor tipifarnib blir administrert i en periode på én til syv dager.
- 35

9. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor tipifarnib blir administrert på dager 1-7 og 15-21 av en 28-dagers behandlingssyklus.
- 5 10. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 9, hvor tipifarnib blir administrert i minst 3 sykluser eller i minst 6 sykluser.
11. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 9, hvor nevnte behandlingssyklus fortsetter i opptil 12 måneder.
- 10 12. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor tipifarnib blir administrert i en dose på 900 mg to ganger om dagen på dager 1-7 og 15-21 i en 28-dagers behandlingssyklus.
- 15 13. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor tipifarnib blir administrert før, under, eller etter bestråling.
14. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten videre omfatter administrering av en terapeutisk effektiv mengde av et andre aktivt middel eller en støttepleieterapi.
- 20 15. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 14, hvor nevnte andre aktive middel er valgt fra gruppen bestående av et DNA-hypometyleringsmiddel, et terapeutisk antistoff som spesifikt binder seg til et kreftantigen, en hematopoietisk vekstfaktor, et cytokin, et antibiotikum, en cox-2-hemmer, et immunmodulerende middel, et anti-thymocytglobulin, et immunsuppressivt middel, og et kortikosteroid eller et farmakologisk derivat derav, eller hvor nevnte andre aktive middel er et anti-PD1-antistoff eller et anti-PDL1-antistoff.
- 25