



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3385395 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2020.06.02

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.01.29

(86) European Application Nr. 18173134.0

(86) European Filing Date 2016.08.16

(87) The European Application's Publication Date 2018.10.10

(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

(62) Divided application EP3277842, 2016.08.16

(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
HO ACHAU NBRANA GARCIA I FERTE C ET AL: "Preliminary results from a phase 2 trial of tipifarnib in HRAS-mutant head and neck squamous cell carcinomas", INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY, BIOLOGY, PHYSICS 1 OCT 2012,, vol. 100, no. 5, 1 April 2018 (2018-04-01) , page 1367, XP009506950, ISSN: 1879-355X, DOI: 10.1016/J.IJROBP.2017.12.156
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

- M H KIRSCHBAUM ET AL: "A phase 1 trial dose-escalation study of tipifarnib on a week-on, week-off schedule in relapsed, refractory or high-risk myeloid leukemia", LEUKEMIA., vol. 25, no. 10, 31 May 2011 (2011-05-31), pages 1543-1547, XP055494386, US ISSN: 0887-6924, DOI: 10.1038/leu.2011.124
- JUAN JOSE PEREZ-RUIXO ET AL: "Exposure-toxicity relationships for tipifarnib in cancer patients", BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY., vol. 64, no. 2, 1 August 2007 (2007-08-01) , pages 219-232, XP055494402, GB ISSN: 0306-5251, DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02883.x
- DELPHINE ROLLAND ET AL: "Phase II trial and prediction of response of single agent tipifarnib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trial", CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 65, no. 4, 4 December 2009 (2009-12-04), pages 781-790, XP019779242, ISSN: 1432-0843
- 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
- OH S-H ET AL: "Identification of insulin-like growth factor binding protein-3 as a farnesyl transferase inhibitor SCH66336-induced negative regulator of angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma", CLINICAL CANCER RESE, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 12, no. 2, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 653-661, XP008106229, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1725
- 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

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. Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle hode- og halsplate-epitelkarsinom (HNSCC) hos en pasient, hvor pasienten har en H-Ras-mutasjon, hvor
5 H-Ras-mutasjonen resulterer i aktivering av H-Ras-proteinet, hvor forbindelsen er tipifarnib, og hvor HNSCC er metastatisk, tilbakevendende eller motstandsdyktig.
2. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor H-Ras-mutasjonen til nevnte pasient omfatter en aminosyresubstitusjon ved et kodon valgt fra gruppen bestående av G12,
10 G13, og Q61.
3. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor fremgangsmåten omfatter bestemmelse av tilstedeværelse av en H-Ras-mutasjon i en prøve fra nevnte pasient.
- 15 4. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 3, hvor nevnte prøve er en vevsbiopsi eller en tumorbiopsi.
5. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 3 eller 4, hvor nevnte H-Ras-mutasjon blir bestemt ved en fremgangsmåte valgt fra gruppen bestående av sekvensering,
20 polymerasekjedereaksjon (PCR), DNA-mikromatrise, massespektrometri (MS), enkeltnukleotidpolymorfi (SNP)-analyse, denatureringshøyttelsesvæskekromatografi (DHPLC), og restriksjonsfragmentlengdepolymerasi (RFLP)-analyse.
6. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor
25 fremgangsmåten omfatter administrering av tipifarnib i en dose på 1-1000 mg/kg kroppsvekt.
7. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor fremgangsmåten omfatter administrering av tipifarnib to ganger om dagen.
30
8. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 7, hvor fremgangsmåten omfatter administrering av tipifarnib i en dose på 600 mg to ganger om dagen eller i en dose på 900 mg to ganger om dagen.
- 35 9. Forbindelse for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor fremgangsmåten omfatter administrering av tipifarnib i en periode på en til syv dager.

10. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 9, hvor fremgangsmåten omfatter administrering av tipifarnib på dager 1-7 og 15-21 av en 28-dagers behandlingssyklus.
11. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 10, hvor fremgangsmåten omfatter administrering av tipifarnib i minst 3 sykluser eller i minst 6 sykluser.
12. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor fremgangsmåten omfatter administrering av tipifarnib før, under, eller etter bestråling.
13. Forbindelse for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor fremgangsmåten videre omfatter administrering av en terapeutisk effektiv mengde av et andre aktivt middel eller en støttepleieterapi.
14. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 13, hvor nevnte andre aktive middel er valgt fra gruppen bestående av et kjemoterapeutisk middel, 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 antithymocytglobulin, 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.