



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3640345 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12Q 1/6886 (2018.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.02.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.10.06
(86)	European Application Nr.	19210527.8
(86)	European Filing Date	2016.08.16
(87)	The European Application's Publication Date	2020.04.22
(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	EP3385395, 2016.08.16
(73)	Proprietor	Kura Oncology, Inc., 12730 High Bluff Drive, Suite 400, San Diego, CA 92130, USA
(72)	Inventor	GUALBERTO, Antonio, 8 Larch Road, Acton, MA Massachusetts 01720, USA SCHOLZ, Catherine Rose, 8 James Millen Road, North Reading, MA Massachusetts 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-A2-2012/016021, WO-A1-2015/164862, 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 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 Yoshimasa Saito ET AL: "MicroRNAs in Hepatobiliary and Pancreatic Cancers", FRONTIERS IN GENETICS, vol. 2, 1 January 2011 (2011-01-01), XP055228584, Switzerland ISSN: 1664-8021, DOI: 10.3389/fgene.2011.00066 I. A. Prior ET AL: "A Comprehensive Survey of Ras Mutations in Cancer", Cancer research, vol. 72, no. 10, 14 May 2012 (2012-05-14), pages 2457-2467, XP055117242, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2612

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

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

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

DELPINE 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

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

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.** En farnesyltransferasehemmer (FTI) for bruk i en fremgangsmåte for behandling av plateepitelkarsinom i hode og nakke (HNSCC) hos et menneske, hvori nevnte menneske har en aktiverende H-Ras-mutasjon, og hvor nevnte HNSCC er i et avansert stadium, metastatisk, tilbakefall, tilbakevendende eller refraktært.
- 2.** FTI for bruk ifølge krav 1, hvori nevnte FTI er lonafarnib eller BMS-214662.
- 3.** FTI for bruk ifølge krav 1 eller 2, hvori nevnte HNSCC er humant papillomavirus (HPV)-negativ.
- 4.** FTI for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori den aktiverende H-Ras-mutasjonen omfatter minst én aminosyresubstitusjon ved et kodon valgt fra gruppen bestående av G12, G13 og Q61.
- 5.** FTI for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori fremgangsmåten omfatter å bestemme tilstedeværelsen av en aktiverende H-Ras-mutasjon i en prøve fra mennesket.
- 6.** FTI for bruk ifølge krav 5, hvori prøven er en vevsbiopsi eller en tumorbiopsi.
- 7.** FTI for bruk ifølge krav 5 eller 6, hvori den aktiverende H-Ras-mutasjonen bestemmes ved en fremgangsmåte valgt fra gruppen bestående av sekvensering, polymerasekjedereaksjon (PCR), DNA-mikroarray, massespektrometri (MS), enkelt nukleotidpolymorfisme (SNP)-analyse, denaturerende høy-ytelses væskechromatografi (DHPLC) og Restriksjon Fragment Lengde Polymorfisme (RFLP)-analyse.
- 8.** FTI for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori nevnte FTI administreres i en dose på 1 til 1000 mg/kg kroppsvekt.
- 9.** FTI for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori nevnte FTI administreres to ganger daglig.
- 10.** FTI for bruk ifølge krav 9, hvori nevnte FTI administreres i en dose på 300 mg, 600 mg eller 900 mg to ganger daglig.
- 11.** FTI for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori nevnte FTI administreres i en periode på én til syv dager; og/eller

hvori nevnte FTI administreres på dag 1 til 7 og 15 til 21 av en 28-dagers behandlingssyklus; og/eller
 hvori nevnte FTI administreres i minst 3 sykluser eller i minst 6 sykluser.
- 12.** FTI for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori nevnte FTI administreres i en dose på 300 mg to ganger daglig i 3 av 4 uker i gjentatte 4 ukers sykluser; eller

hvori nevnte FTI administreres i en dose på 600 mg to ganger daglig på dag 1 til 7 og 15 til 21 av en 28-dagers behandlingssyklus; eller
 hvori nevnte FTI administreres i en dose på 900 mg to ganger daglig på dag 1 til 7 og 15 til 21 av en 28-dagers behandlingssyklus.

13. FTI for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori fremgangsmåten videre omfatter administrering av stråleterapi; og hvori nevnte FTI administreres før, under eller etter bestråling.

14. FTI for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori fremgangsmåten videre omfatter å administrere en terapeutisk effektiv mengde av et andre aktivt middel eller en støttebehandlingsterapi.

15. FTI for bruk ifølge krav 14, hvori det andre aktive midlet er valgt fra gruppen bestående av et anti-EGFR-antistoff, cisplatin, karboplatin, et taxan, gemcitabin og metotreksat; eller hvori det andre aktive middelet er et anti-PD1-antistoff eller et anti-PDL1-antistoff.