



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3773589 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.03.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.11.01
(86)	European Application Nr.	19718531.7
(86)	European Filing Date	2019.04.03
(87)	The European Application's Publication Date	2021.02.17
(30)	Priority	2018.04.03, US, 201862652284 P 2018.04.11, US, 201862656297 P 2018.04.13, US, 201862657605 P 2018.10.05, US, 201862741683 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	Blueprint Medicines Corporation, 45 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	EVANS RAAB, Erica, 45 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, USA WOLF, Beni B., 45 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **RET INHIBITOR FOR USE IN TREATING CANCER HAVING A RET ALTERATION**

(56) References
Cited:

WO-A1-2018/213329, WO-A1-2018/071447, WO-A1-2017/079140
VIVEK SUBBIAH ET AL: "Precision Targeted Therapy with BLU-667 for RET -Driven Cancers", CANCER DISCOVERY, vol. 8, no. 7, 15 April 2018 (2018-04-15), pages 836-849, XP055599279, US ISSN: 2159-8274, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0338
Subbiah V. ET AL: "Clinical activity and safety of the RET inhibitor pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumours: update from the ARROW trial", ASCO, 4 June 2021 (2021-06-04), pages 1-1, XP093000210, Retrieved from the Internet: URL:https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/J.CO.2021.39.15_suppl.3079 [retrieved on 2022-11-21]
Kamil Noor: "Dose estimation, conversion and translation from animal to human and human to animal for clinical and animal studies", Int. J. Biol. Biotech., 1 July 2017 (2017-07-01), pages 311-317, XP093000013, Retrieved from the Internet: URL:https://www.researchgate.net/publication/322329638_Dose_estimation_conversion_and_translation_from_animal_to_human_and_human_to_animal_for_clinical_and_animal_studies [retrieved on 2022-11-21]
Anonymous: "BLU-667 Targets RET-Altered Cancers.", CANCER DISCOVERY , vol. 8, no. 6, OF8, June 2018 (2018-06), page 5pp, XP002792436, ISSN: 2159-8290, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2018-050 Retrieved from the Internet: URL:<http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/8/6/OF8.long> [retrieved on 2019-06-25]

Shannon Reagan-Shaw ET AL: "Dose translation from animal to human studies revisited", The FASEB Journal, vol. 22, no. 3, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 659-661, XP055542714, & EXPERIMENTAL BIOLOGY MEETING; SAN DIEGO, CA, USA; APRIL 21 -25, 2018 ISSN: 0892-6638, DOI: 10.1096/fj.07-9574LSF

Subbiah et al.: "Abstract CT043: Highly potent and selective RET inhibitor, BLU-667, achieves proof of concept in a phase I study of advanced, RET-altered solid tumors", CANCER RESEARCH, vol. 78, no. 13, Supplement 1 July 2018 (2018-07), XP002792435, Proceedings: AACR Annual Meeting 2018; April 14-18, 2018; Chicago, IL ISSN: 1538-7445, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-CT043 Retrieved from the Internet: URL:http://cancerres.aacrjournals.org/content/78/13_Supplement/CT043 [retrieved on 2019-06-26]

Anonymous: "Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers", Guidance for Industry, 1 July 2005 (2005-07-01), pages 1-30, XP093000005, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.fda.gov/media/72309/download> [retrieved on 2022-11-21]

BRUCE G. ROBINSON ET AL: "Vandetanib (100 mg) in Patients with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer", JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, vol. 95, no. 6, 1 June 2010 (2010-06-01), pages 2664-2671, XP055599340, US ISSN: 0021-972X, DOI: 10.1210/jc.2009-2461

Pound Pandora J ET AL: "Is it possible to overcome issues of external validity in preclinical animal research? Why most animal models are bound to fail", J. Transl Med, 1 January 2018 (2018-01-01), pages 1-8, XP093000231, DOI: 10.1186/s12967-018-1678-1 Retrieved from the Internet: URL:https://www.researchgate.net/publication/328793141_Is_it_possible_to_overcome_issues_of_external_validity_in_preclinical_animal_research_Why_most_animal_models_are_bound_to_fail [retrieved on 2022-11-21]

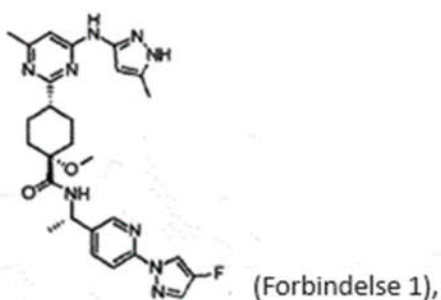
ANONYMOUS: "Phase 1 Study of the Highly-selective RET Inhibitor BLU-667 in Patients With Thyroid Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Advanced Solid Tumors", ClinicalTrials.org INTERNET CITATION, 21 April 2017 (2017-04-21), page 8pp, XP002783685, Retrieved from the Internet: URL:https://www.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03037385?V_3=View#StudyPageTop [retrieved on 2018-08-07]

Rami Rahal ET AL: "BLU-667 is a potent and highly selective RET inhibitor being developed for RET- driven cancers", Molecular Cancer Therapeutics, 1 January 2018 (2018-01-01), page 1, XP055644433, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2018/12/BLU-667-EORTC-2017-BPM.pdf> [retrieved on 2019-11-20]

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

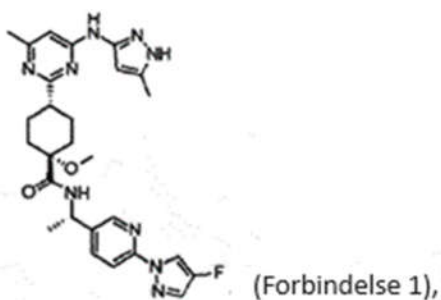
1. Forbindelse for bruk ved behandling av en RET-(REarranged during Transfection)-endret kreft hos et individ med behov for dette, omfattende å administrere til individet 300 mg eller 400 mg av
- 5 forbindelse 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav én gang daglig, hvor forbindelse 1 er:



- hvor RET-endringen omfatter en RET-mutasjon eller en RET-fusjon, og hvor den RET-endrede kreften
- 10 er valgt fra ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) og skjoldbruskkjertelkreft.

2. Forbindelse for bruk ved behandling av en RET-(REarranged during Transfection)-endret kreft hos et individ med behov for dette, omfattende å administrere til individet 400 mg av forbindelse 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav én gang daglig, hvor forbindelse 1 er:

15



- hvor RET-endringen omfatter en RET-mutasjon eller en RET-fusjon og hvor den RET-endrede kreften er valgt fra gruppen bestående av bukspyttkjertelkreft, lungekreft, kolorektal kreft, hode- og
- 20 halskreft, hepatobiliær kreft og sarkom.

3. Forbindelse for bruk ifølge krav 2, hvor:
- (i) lungekreften er valgt fra småcellet lungekreft (SCLC), lungeadenokarsinom, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), bronkiøle-lungecellekarsinom og mesoteliom; og

(ii) hode- og halskreften er valgt fra spyttkjertelkreft og skjoldbruskkjertelkreft, fortrinnsvis hvor skjoldbruskkjertelkreften er valgt fra differensiert skjoldbruskkjertelkreft (DTC), medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) og anaplastisk skjoldbruskkjertelkreft, fortrinnsvis hvor den differensierte skjoldbruskkjertelkreften er valgt fra papillær skjoldbruskkjertelkreft (PTC) og follikulær skjoldbruskkjertelkreft.

4. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor:

(i) den RET-endrede kreften omfatter en RET-fusjon;

(ii) den RET-endrede kreften er ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med RET-fusjon; eller

(iii) den RET-endrede kreften er en skjoldbruskkjertelkreft med RET-fusjon valgt fra papillær skjoldbruskkjertelkreft (PTC), metastatisk papillær skjoldbruskkjertelkreft, skjoldbruskkjertelkarsinom, medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC), en diffus skleroserende variant av papillær skjoldbruskkjertelkreft og sporadisk medullær skjoldbruskkjertelkreft.

5. Forbindelse for bruk ifølge krav 4, hvor RET-fusjonen er valgt fra gruppen bestående av

CLIP1, PIBF1, BCR, FGFR1OP, CEP55, CUX1, MPRIP, CCDC6, KIF5B, PTClex9, NCOA4, TRIM33, ERC1, MBD1, RAB61P2, PRKAR1A, TRIM24, KTN1, GOLGA5, HOOK3, KIAA1468, TRIM27, AKAP13, FKBP15, SPECC1L, TBL1XR1, ACBD5, KIAA1217 og MYH13, fortrinnsvis hvor RET-fusjonen er valgt fra CCDC6, KIF5B, TRIM33, TRIM24, og NCOA4; eller MPRIP, KIF5B, CCDC6, NCOA4, TRIM33, og KIAA1217; eller

ERC1, GOLGA5, MYH13, PTClex9, MBD1, RAB61P2, PRKAR1A, TRIM24, KTN1, HOOK3, TRIM27, AKAP13, FKBP15, SPECC1L, TBL1XR1, ACBD5, CCDC6, NCOA4, TRIM33, KIAA1468, KIF5B og KIAA1217.

6. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 hvor den RET-endrede kreften omfatter:

(i) en RET-mutasjon, eventuelt hvor RET-mutasjonen er en punktmutasjon eller en resistensmutasjon; eller

(ii) en RET-mutant skjoldbruskkjertelkreft valgt fra papillært skjoldbruskkjertelkarsinom (PTC), medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC), metastatisk papillær skjoldbruskkjertelkreft, en diffus skleroserende variant av papillær skjoldbruskkjertelkreft, skjoldbruskkjertelkarsinom og sporadisk medullær skjoldbruskkjertelkreft, fortrinnsvis hvor kreften er medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC).

7. Forbindelse for bruk ifølge krav 6, hvor den RET-endrede kreften er en RET-mutant

skjoldbruskkjertelkreft, og hvor RET-mutanten er sporadisk eller hvor RET-mutanten er arvelig.

8. Forbindelse for bruk ifølge krav 6, hvor RET-mutasjonen eller RET-mutanten er V804L, V804M, V804E, M918T, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C634W, C634Y, C634S, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, L790F, R844W, R844Q, R844L, A883F, A883S, A883T, K666E, K666M eller K666N.

9. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 hvor kreften er metastatisk og er valgt fra metastatisk papillær skjoldbruskkjertelkreft (PTC) og metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

10. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 8 hvor kreften er metastatisk og er metastatisk kolonkreft.

11. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor individet tidligere er behandlet med kjemoterapi, eventuelt hvor den tidligere kjemoterapien er valgt fra cisplatin og karboplatin.

12. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 4 til 11, hvor individet blir administrert 300 mg av forbindelse 1 én gang daglig.

13. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 4 til 11, hvor individet blir administrert 400 mg av forbindelse 1 én gang daglig.

14. Forbindelse for bruk ifølge krav 1, hvor:

(i) den RET-endrede kreften er en RET-mutant skjoldbruskkjertelkreft valgt fra papillært skjoldbruskkjertelkarsinom (PTC), medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC), metastatisk papillær skjoldbruskkjertelkreft, en diffus skleroserende variant av papillær skjoldbruskkjertelkreft, skjoldbruskkjertelkarsinom og sporadisk medullær skjoldbruskkjertelkreft; og individet oralt blir administrert de 300 mg eller 400 mg av forbindelse 1 én gang daglig; eller

(ii) den RET-endrede kreften er ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med RET-fusjon; og individet oralt blir administrert de 300 mg eller 400 mg av forbindelse 1 én gang daglig; eller

(iii) den RET-endrede kreften er en skjoldbruskkjertelkreft med RET-fusjon valgt fra papillær skjoldbruskkjertelkreft (PTC), metastatisk papillær skjoldbruskkjertelkreft, skjoldbruskkjertelkarsinom, medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC), en diffus skleroserende variant av papillær skjoldbruskkjertelkreft og sporadisk medullær skjoldbruskkjertelkreft; og

5 individet oralt blir administrert de 300 mg eller 400 mg av forbindelse 1 én gang daglig.