



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3362065 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/136 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

C07H 19/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.07.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.04.03
(86)	European Application Nr.	16856274.2
(86)	European Filing Date	2016.10.14
(87)	The European Application's Publication Date	2018.08.22
(30)	Priority	2015.10.15, US, 201562242267 P 2015.11.13, US, 201562255253 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
	Designated Validation States:	MA ; MD
(73)	Proprietor	Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Frankrike
(72)	Inventor	AGRESTA, Samuel, V., 24 Coolidge Road, Lexington, MA 02420, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **COMBINATION THERAPY COMPRISING IVOSIDENIB, CYTARABINE AND DAUNORUBICIN OR IDARUBICIN FOR TREATING ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA**

(56) References

Cited:

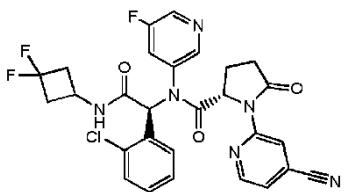
WO-A2-2012/078288, US-A1- 2014 187 435, US-A1- 2013 190 249
DOHNER et al.: "Acute Myeloid Leukemia", N Engl J Med, vol. 373, 17 September 2015 (2015-09-17), pages 1136-52, XP009509723,
M. LAZZARINO ET AL: "Mitoxantrone and etoposide: An effective regimen for refractory or relapsed acute myelogenous leukemia", EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY., vol. 43, no. 5, 1 November 1989 (1989-11-01), pages 411-416, XP055587255, DK ISSN: 0902-4441, DOI: 10.1111/j.1600-0609.1989.tb00328.x
MIYAWAKI SHUICHI ET AL: "Long-Term Follow-up of the Randomized JALSG AML 201 Study Comparing High Dose Ara-C Therapy with Conventional Consolidation Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia (AML) | Blood Journal", BLOOD, vol. 112, no. 11, 16 November 2008 (2008-11-16), XP055335013,
RAMOS et al.: "Current Approaches in the Treatment of Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia", J Clin Med., vol. 4, no. 4, April 2015 (2015-04), pages 665-695, XP055376100,
ERICA HANSEN ET AL: "AG-120, an Oral, Selective, First-in-Class, Potent Inhibitor of Mutant IDH1, Reduces Intracellular 2HG and Induces Cellular Differentiation in TF-1 R132H Cells and Primary Human IDH1 Mutant AML Patient Samples Treated Ex Vivo", BLOOD, vol. 124, no. 21, 4 December 2014 (2014-12-04), page 3734, XP055342511, US ISSN: 0006-4971

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 mutant isocitrat dehydrogenase 1 (IDH1) inhibitor for bruk i en fremgangsmåte for behandling av akutt myelogen leukemi (AML), omfattende administrering til et individ av en terapeutisk effektiv mengde av en isocitrat dehydrogenase 1 (IDH1) inhibitor og

- a) et induksjonsterapiregime bestående av en kombinasjon av cytarabin og daunorubicin eller en kombinasjon av cytarabin og idarubicin; og
- b) et konsolideringsterapiregime bestående av cytarabin; hvori den mutante IDH1-inhibitoren er (S)-N-((S)-1-(2-klorfenyl)-2-((3,3-difluorsyklobutyl)amino)-2-oksoetyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(5-fluorpyridin-3-yl)-5-oksopyrrolidin-2-karboksamid (FORBINDELSE 2), med følgende formel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, tautomer, stereoisomer, isotopolog eller en polymorf derav og administreres med både induksjons- og konsolideringsterapien, og hvori AML er **karakterisert av** tilstedeværelsen av en mutant allel av IDH1.

2. Isocitrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitoren for bruk i en fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori dosen av cytarabin brukt som en induksjonsterapi er mellom ca. 100 mg/m²/dag og ca. 500 mg/m²/dag.

3. Isocitrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitoren for bruk i en fremgangsmåte ifølge krav 2, hvori dosen av cytarabin er mellom ca. 150 mg/m²/dag og ca. 300 mg/m²/dag, fortrinnsvis hvori dosen av cytarabin er ca. 200 mg/m²/dag.

4. Isocitrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitoren for bruk i en fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori dosen av cytarabin brukt som en konsolideringsterapi er mellom ca. 1 g/m²/dag og ca. 10 g/m²/dag, fortrinnsvis

hvori dosen av cytarabin er mellom ca. 1 g/m²/dag og ca. 5 g/m²/dag, mer foretrukket
hvori dosen av cytarabin er 1 g/m²/dag, eller 1,5 g/m²/dag, eller 2 g/m²/dag, eller 3 g/m²/dag.

5. Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitoren for bruk i en fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori daunorubicinet administreres i en dose mellom ca. 10 mg/m²/dag og ca. 300 mg/m²/dag, fortrinnsvis

hvori daunorubicin administreres i en dose mellom ca. 30 mg/m²/dag og ca. 150 mg/m²/dag, mer foretrukket
hvori daunorubicin administreres i en dose på ca. 60 mg/m²/dag.

6. Isocitrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitoren for bruk i en fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori idarubicin administreres i en dose mellom ca. 1 mg/m²/dag og ca. 25 mg/m²/dag, fortrinnsvis

hvor i idarubicin administreres i en dose mellom ca. 3 mg/m²/dag og ca. 15 mg/m²/dag, mer foretrukket
hvor i idarubicin administreres i en dose på ca. 12 mg/m²/dag.

7. IDH1-inhibitoren for bruk i en fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor i induksjonsterapiregimet består av en kombinasjon av cytarabin og daunorubicin, hvor i cytarabin administreres i 7 dager og daunorubicin administreres i 3 dager.

8. IDH1-inhibitoren for bruk i en fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor i induksjonsterapiregimet består av en kombinasjon av cytarabin og idarubicin, hvor i cytarabin administreres i 7 dager og idarubicin administreres i 3 dager.

9. IDH1-inhibitoren for bruk i en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor i dosen av FORBINDELSE 2 er omtrent 20 til 2000 mg/dag, eller

hvor i dosen av FORBINDELSE 2 er ca. 50 til 500 mg/dag, eller
hvor i dosen av FORBINDELSE 2 er ca. 50 mg/dag, eller
hvor i dosen av FORBINDELSE 2 er ca. 75 mg/dag, eller
hvor i dosen av FORBINDELSE 2 er ca. 100 mg/dag.

10. IDH1-inhibitoren for bruk i en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, hvor i dosen av FORBINDELSE 2 er ca. 500 mg/dag.

11. IDH1-inhibitoren for bruk i en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-10, hvor i AML er valgt fra nylig diagnostisert AML, ubehandlet AML, AML som oppstår fra myelodysplastisk syndrom, AML som oppstår fra forutgående hematologisk lidelse og AML som oppstår etter eksponering for genotoksisk skade.