



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3458052 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.11.06
(86)	European Application Nr.	17726573.3
(86)	European Filing Date	2017.05.17
(87)	The European Application's Publication Date	2019.03.27
(30)	Priority	2016.05.17, DK, 201670325
(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	Scandion Oncology A/S, Fruebjergvej 3, 2100 Copenhagen Ø, Danmark
(72)	Inventor	BRÜNNER, Nils, Aage, Tranevænget 8 2.th., 2900 Hellerup, Danmark CHRISTOPHERSEN, Palle, Axel Juels Allé 48, 2750 Ballerup, Danmark STENVANG, Jan, Gothersgade 155, 3 tv., 1123 Copenhagen K, Danmark LICHTENBERG, Jens, Munkebakke 2A, 3230 Græsted, Danmark THOUGAARD, Annemette, Borgevej 20 B, 2800 Kongens Lyngby, Danmark
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Hausergade 3, 1128 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	COMBINATION TREATMENT OF CANCER
(56)	References Cited:	WO-A1-2007/104719 EP-A2- 1 526 851 ASTRID PEDERSEN ET AL: "Sorafenib and nilotinib resensitize tamoxifen resistant breast cancer cells to tamoxifen treatment via estrogen receptor [alpha]", INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, vol. 45, 22 August 2014 (2014-08-22), pages 2167-2175, XP055336103, GR ISSN: 1019-6439, DOI: 10.3892/ijo.2014.2619 JAN STENVANG, THIAGO LIMA, SIGNE LYKKE NIELSEN, JORGEN DREJER, NILS BRUNNER, PALLE CHRISTOPHERSEN: "The volume regulated anion channel inhibitor NS3728 to enhance the cytotoxic effects of SN-38 in human colorectal cancer cells grown in vitro.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 34, no. 15 suppl, E23170, 20 May 2016 (2016-05-20), XP9195160, JAW-YUAN WANG ET AL: "FOLFIRI and regorafenib combination therapy with dose escalation of irinotecan as fourth-line treatment for patients with metastatic colon cancer according to

UGT1A1 genotyping", *ONCOTARGETS AND THERAPY*, 1 November 2014 (2014-11-01), page 2143, XP055396718, DOI: 10.2147/OTT.S69774

KRISTINE H LETHERT ET AL: "Fulvestrant (F) plus sorafenib (S) as salvage therapy for hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC) failing prior aromatase inhibitor (AI) treatment.:", *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*., vol. 30, no. 15 suppl, 1 May 2012 (2012-05-01), page e11042, XP055396738,

AHMAD AWADA ET AL: "Phase I trial to investigate the safety, pharmacokinetics and efficacy of sorafenib combined with docetaxel in patients with advanced refractory solid tumours", *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER*, vol. 48, no. 4, 27 January 2012 (2012-01-27), pages 465-474, XP028456373, ISSN: 0959-8049, DOI: 10.1016/J.EJCA.2011.12.026 [retrieved on 2012-01-03]

ESTELLE DAUDIGEOS-DUBUS ET AL: "Regorafenib: Antitumor Activity upon Mono and Combination Therapy in Preclinical Pediatric Malignancy Models", *PLOS ONE*, vol. 10, no. 11, 23 November 2015 (2015-11-23), page e0142612, XP055396189, DOI: 10.1371/journal.pone.0142612

ROBERTA SCHMIEDER ET AL: "Regorafenib (BAY 73-4506): Antitumor and antimetastatic activities in preclinical models of colorectal cancer : Antitumor and antimetastatic activities of regorafenib", *INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER*, vol. 135, no. 6, 15 September 2014 (2014-09-15), pages 1487-1496, XP055396721, US ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.28669

MROSS ET AL: "Results from an in vitro and a clinical/pharmacological phase I study with the combination irinotecan and sorafenib", *EUROPEAN JOURNAL OF CA, ELSEVIER*, AMSTERDAM, NL, vol. 43, no. 1, 10 January 2007 (2007-01-10), pages 55-63, XP005834905, ISSN: 0959-8049, DOI: 10.1016/J.EJCA.2006.08.032

E SAMALIN ET AL: "Sorafenib and irinotecan (NEXIRI) as second- or later-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer and KRAS-mutated tumours: a multicentre Phase I/II trial", *BRITISH JOURNAL OF CANCER*, vol. 110, no. 5, 9 January 2014 (2014-01-09), pages 1148-1154, XP055396725, GB ISSN: 0007-0920, DOI: 10.1038/bjc.2013.813

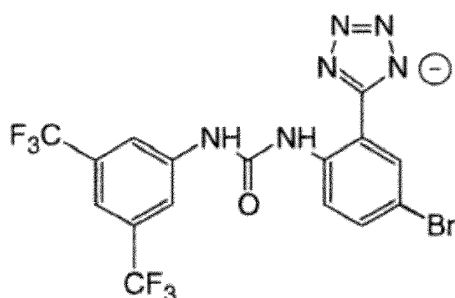
JAN STENVANG ET AL: "DEN-50R - establishment of a novel and unique cell line based drug screening platform for cancer treatment", *AACR-NCI-EORTC SYMPOSIUM: MOLECULAR TARGETS AND CANCER THERAPEUTICS*, 2015, 24 September 2015 (2015-09-24), XP055396150, Hynes Convention Center Boston, Massachusetts, USA

WEIJING SUN ET AL: "Phase II Study of Sorafenib in Combination With Docetaxel and Cisplatin in the Treatment of Metastatic or Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: ECOG 5203", *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, vol. 28, no. 18, 20 June 2010 (2010-06-20) , pages 2947-2951, XP055396732, US ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2009.27.7988

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. VRAC-modulator av formel I



(I)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en antikreftbehandling for anvendelse i behandlingen av kreft, hvori antikreftbehandlingen er en topoisomerase I-inhibitor valgt fra irinotekan, dets aktive metabolitt SN-38, eller topotekan.

2. VRAC-modulatoren og antikreftbehandlingen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori VRAC-modulatoren administreres før og/eller samtidig med og/eller etter oppstart av antikreftbehandling.

3. VRAC-modulatoren og antikreftbehandlingen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori VRAC-modulatoren er i form av tabletter eller kapsler for oral administrering.

4. VRAC-modulatoren og antikreftbehandlingen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori VRAC-modulatoren er i form av en væske for intravenøs administrering eller kontinuering infusjon.

5. VRAC-modulatoren og antikreftbehandlingen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori kreften er resistent mot antikreftbehandlingen.

6. VRAC-modulatoren og antikreftbehandlingen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori kreften er en massiv tumor, slik som en massiv tumor valgt fra sarkom, karcinom og lymfom.

7. VRAC-modulatoren og antikreftbehandlingen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori kreften velges fra gruppen bestående av mage-tarm-kreft, kolorektal kreft, brystkreft, lungekreft (ikke-småcellet lungekreft og småcellet lungekreft), glioblastom, kreft i hodet og nakken, ondartede melanomer, basalcellehudkreft, skiveepitelkreft, leverkreft, pankreaskreft, prostatakreft, analkreft, livmorhalskreft, blærekreft, livmorkreft, kreft i eggstokkene, kreft i galleblæren, sarkomer, leukemier (myeloid og lymf), lymfomer, myelomatose.

8. VRAC-modulatoren og antikreftbehandlingen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori kreften er metastatisk kreft.

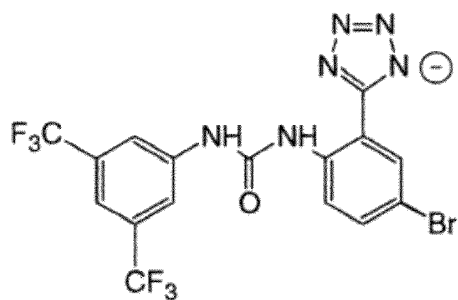
9. VRAC-modulatoren og antikreftbehandlingen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori kreften er kolorektakreft, slik som metastatisk kolorektakreft.

10. VRAC-modulatoren og antikreftbehandlingen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori kreften er brystkreft, slik som metastatisk brystkreft.

11. VRAC-modulatoren og antikreftbehandlingen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori kreften er glioblastom.

12. VRAC-modulatoren og antikreftbehandlingen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori kreften er lungekreft.

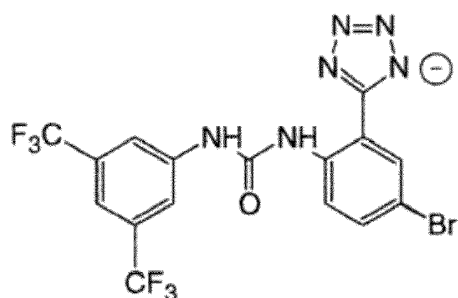
13. Farmasøytisk sammensetning omfattende en effektiv mengde VRAC-modulator ifølge formel I



(I)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, en antikreftbehandling og ett eller flere farmasøytisk akseptable hjelpemiddel, bindemiddel, bæremiddel, buffere og/eller fortynningsmiddel, hvori antikreftbehandlingen er en topoisomerase I-inhibitor valgt fra irinotekan, dets aktive metabolitt SN-38, eller topotekan.

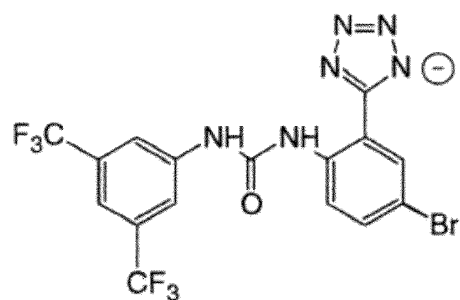
14. Sammensetning omfattende en effektiv mengde VRAC-modulator ifølge formel I



(I)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en effektiv mengde av en antikreftbehandling for anvendelse som et medikament, hvori antikreftbehandlingen er en topoisomerase I-inhibitor valgt fra irinotekan, dets aktive metabolitt SN-38, eller topotekan.

15. Sett av deler omfattende en VRAC-modulator ifølge formel I



(I)

eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en antikreftbehandling, hvori VRAC-modulatoren og antikreftbehandlingens formuleres for samtidig, sekvensiell eller separat administrering og alternative instruksjoner for anvendelse, hvori antikreftbehandlingens er en topoisomerase I-inhibitor valgt fra irinotekan, dets aktive metabolitt SN-38, eller topotekan.