



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3532059 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

*A61K 31/337 (2006.01)*

*A61K 38/15 (2006.01)*

*A61K 9/00 (2006.01)*

*A61K 45/06 (2006.01)*

*A61K 31/472 (2006.01)*

*A61P 35/00 (2006.01)*

*A61K 31/495 (2006.01)*

**Norwegian Industrial Property Office**

---

- (45) Translation Published 2022.06.07
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2022.01.26
- (86) European Application Nr. 17864117.1
- (86) European Filing Date 2017.10.26
- (87) The European Application's Publication Date 2019.09.04
- (30) Priority 2016.10.27, US, 201662413763 P  
2017.09.20, US, 201762560840 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 Celgene Quanticel Research, Inc., 9393 Towne Centre Drive, San Diego, CA 92129, USA
- (72) Inventor CHO, Robert, 1585 Riorden Terrace, Sunnyvale California 94087, USA  
STAFFORD, Jeffrey Alan, 12752 Sandy Crest Court, San Diego California 92130, USA
- (74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge
- 

(54) Title **BROMODOMAIN AND EXTRA-TERMINAL PROTEIN INHIBITOR COMBINATION THERAPY**

(56) References Cited: US-B2- 8 980 879, WO-A2-2015/002754, US-B2- 9 034 900, US-A1- 2016 022 684, WO-A1-2016/097870, WO-A1-2014/182929, WO-A1-2015/058160, WO-A1-2017/112703, WO-A1-2015/018522, WO-A2-2014/096965,  
E BERNASCONI ET AL: "The BET bromodomain inhibitor OTX015 shows synergy with several anticancer agents in preclinical models of mantle cell lymphoma (MCL) and multiple myeloma (MM)", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 50, no. S6, 21 November 2014 (2014-11-21), page 184, XP055551521,  
GAUDIO EUGENIO ET AL: "The BET Inhibitor OTX015 (MK-8628) Shows in Vivo Antitumor Activity in Combination with Additional Targeted Agents in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)", 3 December 2015 (2015-12-03), BLOOD, VOL. 126, NR. 23, 57TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; ORLANDO, FL, USA; DECEMBER 05 -08, 2015, XP009513602, ISSN: 0006-4971(print) \* the whole document \*  
VAIBHAV SAHAI ET AL: "Targeting BET bromodomain proteins in solid tumors", ONCOTARGET, vol. 7, no. 33, 16 August 2016 (2016-08-16), XP55593017, DOI: 10.18632/oncotarget.9804

M. BOI ET AL: "The BET Bromodomain Inhibitor OTX015 Affects Pathogenetic Pathways in Preclinical B-cell Tumor Models and Synergizes with Targeted Drugs", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 21, no. 7, 26 January 2015 (2015-01-26), pages 1628-1638, XP055227481, & MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH (AACR) PRECISION MEDICINE SERIES - INTEGRATI; SALT LAKE, UT, USA; JUNE 13 -16, 2015 ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1561

CHIARA PASTORI ET AL: "BET bromodomain proteins are required for glioblastoma cell proliferation", EPIGENETICS, vol. 9, no. 4, 17 April 2014 (2014-04-17), pages 611-620, XP055593011, US ISSN: 1559-2294, DOI: 10.4161/epi.27906

EUGENIO GAUDIO ET AL: "Bromodomain inhibitor OTX015 (MK-8628) combined with targeted agents shows strong *in vivo* antitumor activity in lymphoma", ONCOTARGET, vol. 7, no. 36, 6 September 2016 (2016-09-06), XP055592983, United States ISSN: 1949-2553, DOI: 10.18632/oncotarget.10983

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/>

EP3532059

1

**Patentkrav**

1. Kombinasjon av medikamenter for anvendelse ved behandling av kreft eller neoplastisk sykdom, omfattende en terapeutisk effektive mengde av minst ett bromdomene og ekstraterminal proteininhibitor (BET-inhibitor), og en terapeutisk effektiv mengde av minst ett kjemoterapeutisk middel som ikke direkte inhiberer BET, hvori det minst ene bromdomenet og den ekstraterminale proteininhibitoren (BET-inhibitoren) er 4-[2-(syklopropylmetoksy)-5-metylsulfonylfenyl]-2-metylisokinolin-1-on eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, og det kjemoterapeutiske midlet er temozolomid.
2. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1, hvori kombinasjonen av BET-inhibitoren og det kjemoterapeutiske midlet tilveiebringer en synergistisk reduksjon i cellespredning i en svulst i pasienten eller en synergistisk økning i apoptose i en svulst, sammenlignet med enten BET-inhibitoren eller det kjemoterapeutiske midlet alene.
3. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1, hvori den terapeutisk effektive mengden av BET-inhibitoren og det kjemoterapeutiske midlet i kombinasjon er minst 50 % lavere enn den terapeutisk effektive mengden av hver når BET-inhibitoren og det kjemoterapeutiske midlet anvendes individuelt.
4. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1, hvori kreften eller den neoplastiske sykdommen er valgt fra gruppen som består av NUT-midtlinjekarsinom, Burkitts lymfom, prostatakreft, brystkreft, blærekreft, lungekreft, melanom, glioblastom og medulloblastom.
5. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1, hvori kreften eller den neoplastiske sykdommen er glioblastom.
6. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1, hvori kreften er temozolomidresistent.

EP3532059

2

7. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1, hvori den minst ene BET-inhibitoren er formulert for oral administrering.
- 5 8. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1, hvori den minst ene BET-inhibitoren og det kjemoterapeutiske midlet administreres samtidig.
9. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1, hvori den minst ene BET-inhibitoren og det kjemoterapeutiske midlet administreres sekvensielt.
- 10 10. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1, hvori BET-inhibitoren er til stede i en mengde for å forsterke den terapeutiske effekten av det kjemoterapeutiske midlet.