



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2884979 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
C12Q 1/68 (2018.01)
C12Q 1/6886 (2018.01)
G06Q 30/02 (2012.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.06.26
(86)	European Application Nr.	13753131.5
(86)	European Filing Date	2013.08.15
(87)	The European Application's Publication Date	2015.06.24
(30)	Priority	2012.08.17, US, 201261684673 P 2012.09.25, US, 201261705575 P 2012.09.26, US, 201261706026 P 2012.11.05, US, 201261722725 P 2013.03.13, US, 201361780708 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	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits
(72)	Inventor	BRAY, Gordon, c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA CHAN, Iris, T., c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	COMBINATION THERAPIES FOR MELANOMA COMPRISING ADMINISTERING COBIMETINIB AND VEMURAFINIB
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A2-2011/104694 WO-A2-2012/068562 WO-A1-2011/054620 PAUL B. CHAPMAN ET AL: "Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 364, no. 26, 30 June 2011
------	-------------------	--

(2011-06-30), pages 2507-2516, XP055046207, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1103782

Andreas R Baudy ET AL: "FDG-PET is a good biomarker of both early response and acquired resistance in BRAF-V600 mutant melanomas treated with vemurafenib and the MEK inhibitor GDC-0973", EJNMMI Research 2012, 2:22, 31 May 2012 (2012-05-31), pages 1-10, XP055084944, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.ejnmires.com/content/pdf/2191-219X-2-22.pdf> [retrieved on 2013-10-22]

ASCIERTO PAOLO A ET AL: "Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial", THE LANCET ONCOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 17, no. 9, 30 July 2016 (2016-07-30), pages 1248-1260, XP029709442, ISSN: 1470-2045, DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X

HALAIT HARKANWAL ET AL: "Analytical performance of a real-time PCR-based assay for V600 mutations in the BRAF gene, used as the companion diagnostic test for the novel BRAF inhibitor vemurafenib in metastatic melanoma.", DIAGNOSTIC MOLECULAR PATHOLOGY : THE AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY, PART B MAR 2012, vol. 21, no. 1, March 2012 (2012-03), pages 1-8, XP008165901, ISSN: 1533-4066

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. Farmasøytisk produkt omfattende (i) en første sammensetning omfattende [3,4-difluor-2-[(2-fluor-4-jodfenyl)amino]fenyl][3-hydroksy-3-[(2S)-2-piperidiny]-1-azetidiny]metanon (forbindelse II), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og (ii) en andre sammensetning omfattende propan-1-sulfonsyre-{3-[5-(4-klorfenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbonyl]-2,4-difluor-fenyl}-amid (forbindelse I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; som et kombinert preparat for samtidig eller sekvensiell anvendelse i behandlingen av BRAF^{V600}-mutasjonspositivt inoperabelt eller metastatisk melanom, hvori forbindelse II administreres i en dose på 60 mg, på dagene 1–21 av en 28-dagers syklus, og hvori forbindelse I administreres i en dose på 960 mg, to ganger daglig hver dag i 28-dagers syklusen, og hvori administreringen er for humane pasienter hvis inoperable eller metastatiske melanom ikke tidligere er blitt behandlet.
2. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge krav 1, hvori den første sammensetningen administreres sekvensielt med den andre sammensetningen.
3. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge krav 1, hvori den første sammensetningen administreres samtidig med den andre sammensetningen.
4. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge krav 1, hvori den første og andre sammensetningen formuleres sammen.
5. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori forbindelse I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, er i det vesentlige i amorf form.
6. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori forbindelse I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, er i amorf form.
7. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori forbindelse I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, er inneholdt i et fast molekylært kompleks dannet med hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat slik at det immobiliseres i sin amorfe form.
8. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge krav 7, hvori mengdene av forbindelse I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og

hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat i komplekset er i et forhold på henholdsvis fra ca. 1:9 til ca. 5:5.

9. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge krav 7, hvori mengdene av forbindelse I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat i komplekset er i et forhold på henholdsvis fra ca. 2,8 til ca. 4,6.

10. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge krav 7, hvori mengdene av forbindelse I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat i komplekset er i et forhold på henholdsvis ca. 3:7.

11. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge krav 7, hvori mengdene av forbindelse I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat i komplekset er i et forhold på henholdsvis 3:7.

12. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori den andre sammensetningen omfatter en blanding hvori ca. 97 vekt-% av blandingen er det faste molekyllære komplekset ifølge krav 7 og ca. 3 vekt-% av blandingen er silisiumdioksid.

13. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori den andre sammensetningen omfatter en suspensjon av det faste molekyllære komplekset ifølge krav 7 i en farmasøytisk akseptabel bærer.

14. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori den andre sammensetningen omfatter en tablett omfattende et fast molekyllært kompleks av forbindelse I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og HPMC-AS.

15. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–14, hvori den første sammensetningen omfatter én eller flere av laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat.

16. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–14, hvori forbindelse II er tilveiebrakt som en tablett omfattende laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat.

17. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge krav 16, hvori tablettene omfatter et tablettbelegg omfattende delvis hydrolysert polyvinylalkohol, titandioksid, polyetylglykol 3350 og talkum.
18. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–17, hvori forbindelse II er tilveiebrakt som en tablett på 20 mg, som en tablett på 40 mg, eller som en tablett på 60 mg.
19. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–18, hvori en andre 960 mg-dose av forbindelse I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, administreres ca. 12 timer etter en første 960 mg-dose av forbindelse I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
20. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–19, hvori forbindelse I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og forbindelse II, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hver administreres oralt, med eller uten næringsmiddel.
21. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–20, hvori det inoperable eller metastatiske melanom er BRAF^{V600E}-mutasjonspositivt melanom.
22. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–21, hvori det inoperable eller metastatiske melanom er metastatisk melanom.
23. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–22, hvori BRAF^{V600}-mutasjonen bestemmes ved hjelp av en fremgangsmåte omfattende (a) å utføre PCR eller sekvensering på nukleinsyre (f.eks. DNA) ekstrahert fra en prøve av pasientens melanom; og (b) å bestemme ekspresjon av BRAF^{V600} i prøven.
24. Farmasøytisk produkt for anvendelse ifølge krav 23, hvori melanomprøven er en formalinfiksert parafininnstøpt prøve.