



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3849537 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.02.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.10.23
(86)	European Application Nr.	19859991.2
(86)	European Filing Date	2019.09.09
(87)	The European Application's Publication Date	2021.07.21
(30)	Priority	2018.09.10, US, 201862729205 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	Mirati Therapeutics, Inc., Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA
(72)	Inventor	ENGSTROM, Lars Daniel, 7974 Amargosa Dr., Carlsbad, CA 92009, USA ARANDA, Ruth Wei, 10797 San Diego Mission Rd. Unit 311, San Diego, CA 92108, USA OLSON, Peter, 4763 Robbins St., San Diego, CA 92122, USA CHRISTENSEN, James Gail, 4276 Kerwood Ct., San Diego, CA 92130, USA HALLIN, Jill, 1326 Felton St, San Diego, CA 92102, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **COMBINATION THERAPIES**

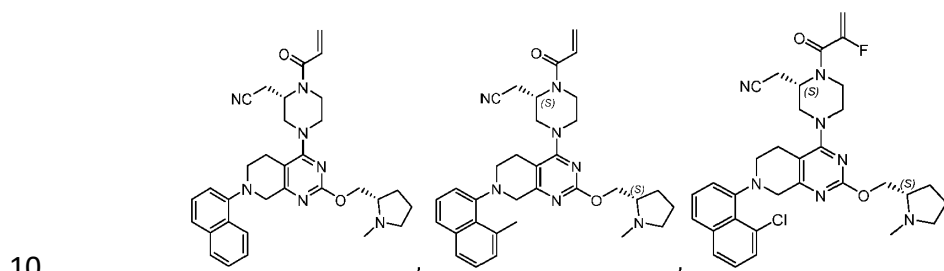
(56) References
Cited:

WO-A1-2017/201161
US-A1- 2016 108 019
US-A1- 2019 144 444
US-A1- 2016 166 571
WO-A1-2018/140600
US-A1- 2013 035 336
JAY B. FELL ET AL: "Discovery of Tetrahydropyridopyrimidines as Irreversible Covalent Inhibitors of KRAS-G12C with In Vivo Activity", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 9, no. 12, 7 November 2018 (2018-11-07), US, pages 1230 - 1234, XP055680197, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/acsmmedchemlett.8b00382
O'LEARY ET AL.: "Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors", CLINICAL ONCOLOGY, 1 July 2016 (2016-07-01), pages 417 - 430, XP055581045
BROWER VICKI: "Cell Cycle Inhibitors Make Progress", JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, vol. 106, no. 7, 1 July 2014 (2014-07-01), GB, pages 1 - 8, XP055923265, ISSN: 0027-8874, DOI: 10.1093/jnci/dju221

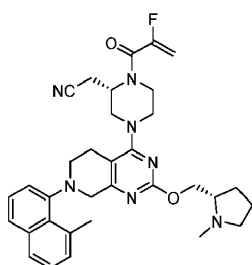
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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 kombinasjon av en CDK 4/6-inhibitor og en KRAS G12C-inhibitor for
 anvendelse i en fremgangsmåte av å behandle kreft i et individ med behov for det,
 5 som omfatter å administrere til individet en terapeutisk effektiv mengde av
 kombinasjonen av en CDK 4/6-inhibitor og en KRAS G12C-inhibitor,
 hvor CDK 4/6-inhibitoren er abemaciclib eller palbociclib, og
 hvor KRas G12C-inhibitoren er valgt fra gruppen som består av:

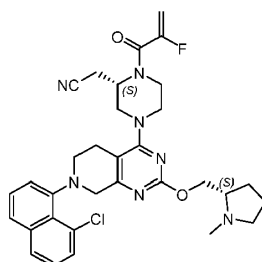


og



eller farmasøytisk akseptable salter derav.

- 2.** Kombinasjonen av en CDK 4/6-inhibitor og en KRAS G12C-inhibitor for
 15 anvendelse i henhold til krav 1, hvor KRas G12C-inhibitoren er:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 3.** Kombinasjonen av en CDK 4/6-inhibitor og en KRAS G12C-inhibitor for
 20 anvendelse i henhold til krav 1 eller 2, hvor den terapeutisk effektive mengden av

kombinasjonen av CDK 4/6-inhibitoren og KRas G12C-inhibitoren resultere i en økt varighet av total overlevelse, en økt varighet av progresjonsfri overlevelse, en økning i tumorvekstregresjon, en økning i tumorvekstinhibisjon eller en økt varighet av stabil sykdom i individet i forhold til behandling kun med KRas G12-inhibitoren.

4. En farmasøytisk sammensetning, som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en kombinasjon av en CDK 4/6-inhibitor og en KRAS G12C-inhibitor i henhold til krav 1 eller 2, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

10

5. En *in vitro* fremgangsmåte for å inhibere KRas G12C-aktivitet i en celle, som omfatter å kontakte cellen hvor inhibisjon av KRas G12C-aktivitet er ønsket med en effektiv mengde av en CDK 4/6-inhibitor og en KRAS G12C-inhibitorforbindelse i henhold til krav 1 eller 2, farmasøytiske sammensetninger eller farmasøytisk akseptable salter derav, hvor CDK 4/6-inhibitoren synergistisk øker følsomheten av kreftcellen for KRas G12-inhibitoren.

15

6. En CDK 4/6-inhibitor og en KRAS G12C-inhibitorforbindelse i henhold til krav 1 eller 2, farmasøytiske sammensetninger eller farmasøytisk akseptable salter derav for anvendelse i en fremgangsmåte for å inhibere KRas G12C-aktivitet i en celle, som omfatter å kontakte cellen hvor inhibisjon av KRas G12C-aktivitet er ønsket med en effektiv mengde av CDK 4/6-inhibitoren og KRas G12C-inhibitorforbindelsen i henhold til krav 1 eller 2, farmasøytiske sammensetninger eller farmasøytisk akseptable salter derav, hvor CDK 4/6-inhibitoren synergistisk øker følsomheten av kreftcellen for KRas G12-inhibitoren.

20

25

7. Kombinasjonen av en CDK 4/6-inhibitor og en KRAS G12C-inhibitor for anvendelse i henhold til krav 1 eller 2, hvor CDK 4/6-inhibitoren synergistisk øker følsomheten av kreftcellen for KRas G12-inhibitoren.

30

8. En CDK 4/6-inhibitor for anvendelse i en fremgangsmåte for øke følsomheten av en kreftcelle for en KRAS G12C-inhibitorforbindelsesom omfatter å administrere til et individ som gjennomgår KRas G12C-behandling med en forbindelse i henhold til krav 1 eller 2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, alene eller kombinert med en farmasøytisk akseptabel bærer, eksipiens eller fortynningsmidler, en

35

terapeutisk effektiv mengde av en CDK 4/6-inhibitor i henhold til krav 1 eller 2, hvor CDK 4/6-inhibitoren synergistisk øker følsomheten av kreftcellen for KRas G12-inhibitoren.

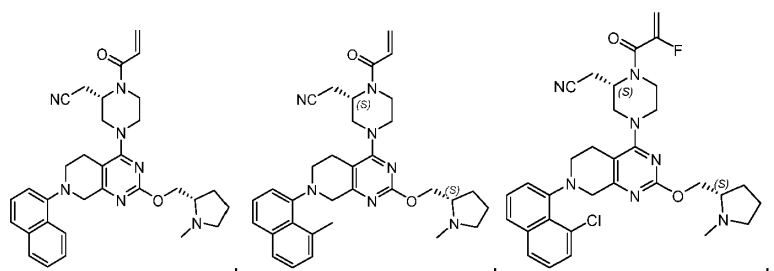
- 5 **9.** Kombinasjonen av en CDK 4/6-inhibitor og en KRAS G12C-inhibitor for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 1, 2, 6 og 7, fremgangsmåten i henhold til krav 5, eller CDK 4/6-inhibitoren for anvendelse i henhold til krav 8, hvor den terapeutisk effektive mengden av KRas G12C-inhibitoren i kombinasjonen er mellom rundt 0,01 til 100 mg/kg per dag.
- 10
- 15 **10.** Kombinasjonen av en CDK 4/6-inhibitor og en KRAS G12C-inhibitor for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 1-3, 6, 7 og 9, fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av krav 5 og 9, eller CDK 4/6-inhibitoren for anvendelse i henhold til krav 8 eller 9, hvor kreftformen er en KRas
- 15 G12C-assosiert kreftform valgt fra gruppen som består av
- hjerne: sarkom (angiosarkom, fibrosarkom, rabdomyosarkom, liposarkom), myksom, rabdomyom, fibrom, lipom og teratom;
- lunge: bronkogen karsinom (plateepitel, udifferensiert småcellet, udifferensiert storcellet, adenokarsinom), alveolært (bronkiolært) karsinom, bronkialt adenom,
- 20 sarkom, lymfom, kondromatøst hamartom, mesoteliom;
- Gastrointestinal: spiserør (plateepitelkarsinom, adenokarsinom, leiomyosarkom, lymfom), mage (karsinom, lymfom, leiomyosarkom), bukspyttkjertel (duktalt-adenokarsinom, insulinom, glukagonom, gastrinom, karsinoide svulster, vipom), tynntarm (adenokarsinom, lymfom, karsinoide svulster, Kaposi sarkom,
- 25 leiomyom, hemangiom, lipom, neurofibrom, fibrom), tykktarmen (adenokarsinom, tubulært adenom, villøst adenom, hamartom, leiomyom);
- Urogenital trakt: nyre (adenokarsinom, Wilms tumor (nephroblastom), lymfom, leukemi), blære og urinrør (plateepitelkarsinom, overgangscellekarsinom, adenokarsinom), prostata (adenokarsinom, sarkom), testis (seminom, teratom,
- 30 embryonalt karsinom, teratokarsinom, koriokarsinom, sarkom, interstitielt cellekarsinom, fibrom, fibroadenom, adenomtoide svulster, lipom);
- lever: hepatom (hepatocellulært karsinom), kolangiokarsinom, hepatoblastom, angiosarkom, hepatocellulært adenom, hemangiom;
- Galleganger: galleblærekarsinom, ampullært karsinom, kolangiokarsinom;

- Bein: osteogent sarkom (osteosarkom), fibrosarkom, ondartet fibrøst histiocytom, kondrosarkom, Ewings sarkom, ondartet lymfom (retikulumcellesarkom), multippelt myelom, ondartet kjempecelletumorkordom, osteokronfrom (osteokartilinøse eksostoser), godartet kondrom, kondroblastom, kondromykosfibrom, osteoid osteom og kjempecellesvulster;
- 5 nervesystem: hodeskalle (osteom, hemangiom, granulom, xanthom, osteitis deformans), hjernehinnder (meningiom, meningiosarkom, gliomatosw), hjerne (astrocytom, medulloblastom, gliom, ependymom, germinom (pinealom), glioblastom multiform, oligodendrogliom, schwannom, retinoblastom, medfødte
- 10 svulster), ryggmargsneurofibrom, meningiom, gliom, sarkom);
- gynekologisk: livmor (endometriekarsinom (serøst cystadenokarsinom, mucinøst cystadenokarsinom, uklassifisert karsinom), granulosa-tecalcelletumorer, Sertoli-Leydig celletumorer, dysgerminom, ondartet teratom), vulva (plateepitelkarsinom, intraepitelialt karsinom, adenokarsinom, fibrosarkom, melanom),
- 15 vagina (klarcellekarsinom, plateepitelkarsinom, botryoid sarkom (embryonalt rabdomyosarkom), eggledere (karsinom);
- hematologiske: blod (myeloid leukemi (akutt og kronisk), akutt lymfoblastisk leukemi, kronisk lymfocytisk leukemi, myeloproliferative sykdommer, multippelt myelom, myelodysplastisk syndrom), Hodgkins sykdom, non-Hodgkins lymfom
- 20 (ondartet lymfom);
- hud: ondartet melanom, basalcellekarsinom, plateepitelkarsinom, Kaposi sarkom, føflekker, dysplastisk nevi, lipom, angiom, dermatofibrom, keloider, psoriasis; og
- binyrene: neuroblastom.
- 25
- 11.** Kombinasjonen av en CDK 4/6-inhibitor og en KRAS G12C-inhibitor for anvendelse i henhold til krav 10, fremgangsmåten i henhold til krav 10, eller CDK 4/6-inhibitoren for anvendelse i henhold til krav 10, hvor kreftformen er ikke-småcellet lungekreft.
- 30
- 12.** Et sett som omfatter den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav4 for å behandle KRas G12C-kreft i et individ.

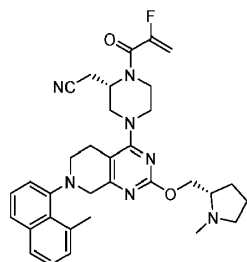
13. Et sett som omfatter: a) en farmasøytisk sammensetning som omfatter en CDK 4/6-inhibitor og b) en farmasøytisk sammensetning som omfatter en KRas G12C-inhibitor for å behandle en KRas G12C-kreft i et individ,

hvor CDK 4/6-inhibitoren er abemaciclib eller palbociclib, og

5 hvor KRas G12C-inhibitoren er valgt fra gruppen som består av:



og



10

eller farmasøytisk akseptable salter derav.