

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP4125842 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

06.08.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

05.06.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
A61K 31/166 (2006 . 01)
A61K 31/4375 (2006 . 01)
A61K 9/00 (2006 . 01)
A61P 35/00 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP21721706.6

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

02.04.2021

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

08.02.2023

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

02.04.2021 PCT/US2021025551

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

03.04.2020 US US202063005153 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Beigene, Ltd. , 2955 Campus Drive, Suite 200 , San Mateo, California 94403 , (US)
2• Springworks Therapeutics, Inc. , 100 Washington Blvd. , Stamford, CT 06902 , (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• LUO, Lusong , c/o BeiGene, Ltd. 2955 Campus Drive, Suite 200 , San Mateo, California 94403 , (US)
2• TANG, Zhiyu , c/o BeiGene, Ltd. 2955 Campus Drive, Suite 200 , San Mateo, California 94403 , (US)
3• EDRIS, Badreddin , c/o SpringWorks Therapeutics, Inc. 100 Washington Boulevard , Stamford, Connecticut 06902 , (US)
4• SHEARER, Todd Webster , c/o SpringWorks Therapeutics, Inc. 100 Washington Boulevard , Stamford, Connecticut 06902 , (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy , P.O.Box 981 , 00101 Helsinki , (FI)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**MIRDAMETINIBIN JA LIFIRAFENIBIN YHTEISANTAMINEN KÄYTETTÄVÄKSI HOIDETTAESSA SYÖPIÄ
CO-ADMINISTRATION OF MIRDAMETINIB AND LIFIRAFENIB FOR USE IN TREATING CANCERS**

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Yhdisteen A (mirdametinibi) tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolamuodon ja yhdisteen B (lifirafenibi) tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolamuodon yhdistelmä käytettäväksi hoidettaessa potilasta, jolla on kiinteä kasvain, jossa yhdiste A ja yhdiste B ovat kumpikin tarkoitettu annettavaksi terapeuttisesti tehokkaana määränä.

2. Yhdistelmä käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 mukaisesti, jossa terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä A on noin 1 mg:sta noin 5 mg:aan päivässä; ja/tai terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa on noin 5 mg:sta noin 40 mg:aan päivässä.

3. Yhdistelmä käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 mukaisesti, jossa:

(i) a) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä A on noin 1 mg päivässä ja b) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa on noin 5 mg:sta noin 15 mg:aan päivässä, edullisesti noin 20 mg päivässä;

(ii) a) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä A on noin 2 mg päivässä ja b) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa on noin 5 mg:sta noin 40 mg:aan päivässä, valinnaisesti noin 20 mg:sta noin 35 mg:aan päivässä, edullisesti noin 20 mg päivässä, tai noin 15 mg päivässä;

(iii) a) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä A on noin 3 mg päivässä and b) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa on noin 5 mg:sta noin 40 mg:aan päivässä, valinnaisesti noin 20 mg:sta noin 35 mg:aan päivässä, edullisesti noin 20 mg päivässä, tai noin 15 mg päivässä;

(iv) a) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä A on noin 4 mg päivässä ja b) terapeuttisesti

tehokas määrä yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa on noin 10 mg:sta noin 40 mg:aan päivässä, valinnaisesti noin 20 mg:sta noin 35 mg:aan päivässä, edullisesti noin 20 mg päivässä, noin 5 15 mg päivässä, noin 10 mg päivässä, tai noin 5 mg päivässä;

(v) a) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä A on noin 5 mg päivässä ja b) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti 10 hyväksyttävää suolamuotoa on noin 10 mg:sta noin 40 mg:aan päivässä, valinnaisesti noin 20 mg:sta noin 40 mg:aan päivässä;

(vi) a) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä A tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa 15 on noin 8 mg päivässä ja b) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa on noin 5 mg päivässä, tai noin 10 mg päivässä; tai

(vii) a) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä A tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa 20 on noin 12 mg päivässä ja b) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa on noin 5 mg päivässä, tai noin 10 mg päivässä.

25 4. Yhdistelmä käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukaisesti, jossa yhdiste B on jokin farmaseuttisesti hyväksyttävä suolamuoto, edullisesti jossa farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuoto on jokin maleaattisuola, joka voi olla seskvi- 30 maleaattisuola.

5. Yhdistelmä käytettäväksi patenttivaatimuksen 4 mukaisesti, jossa:

(i) a) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä A on noin 1 mg päivässä ja b) terapeuttisesti 35 tehokas määrä yhdistettä B maleaattisuolana, joka voi olla seskvi-maleaattisuola, on noin 5 mg:sta noin 10 mg:aan päivässä, edullisesti noin 7 mg päivässä;

(ii) a) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä A on noin 2 mg päivässä ja b) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä B maleaattisuolana, joka voi olla seskvi-maleaattisuola, on noin 10 mg:sta noin 30 mg:aan päivässä, edullisesti noin 13 mg päivässä, noin 20 mg päivässä, tai noin 27 mg päivässä;

(iii) a) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä A on noin 3 mg päivässä ja b) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä B maleaattisuolana, joka voi olla seskvi-maleaattisuola, on noin 15 mg:sta noin 40 mg:aan päivässä, edullisesti noin 20 mg päivässä, noin 27 mg päivässä, tai noin 34 mg päivässä;

(iv) a) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä A on noin 4 mg päivässä ja b) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä B maleaattisuolana, joka voi olla seskvi-maleaattisuola, on noin 20 mg:sta noin 40 mg:aan päivässä, edullisesti noin 27 mg päivässä, noin 20 mg päivässä, noin 13 mg päivässä, tai noin 7 mg päivässä;

(v) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä A on noin 5 mg päivässä ja terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä B maleaattisuolana, joka voi olla seskvi-maleaattisuola, on noin 25 mg:sta noin 40 mg:aan päivässä, edullisesti noin 34 mg päivässä;

(vi) a) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä A tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa on noin 8 mg päivässä ja b) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa on noin 7 mg päivässä, tai noin 13 mg päivässä; tai

(vii) a) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä A tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa on noin 12 mg päivässä ja b) terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa on noin 7 mg päivässä tai noin 13 mg päivässä.

6. Yhdistelmä käytettäväksi jonkin patentti-
vaatimuksista 1-5 mukaisesti, jossa yhdiste A; ja/tai
yhdiste B on tarkoitettu annettavaksi kerran päivässä.

5 7. Yhdistelmä käytettäväksi jonkin patentti-
vaatimuksista 1-6 mukaisesti, jossa yhdiste A ja yh-
diste B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola-
muoto annetaan 28 vuorokauden annostussyklillä, joka
käsittää:

10 I. (a) 21 vuorokautta, jolloin yhdistettä A
ja yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä
suolamuotoa kumpaakin annetaan; ja (b) 7 vuorokautta,
jolloin ei anneta yhdistettä A eikä yhdistettä B tai
sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa;

15 II. (a) 21 vuorokautta, jolloin yhdistettä A
ja yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää
suolamuotoa kumpaakin annetaan; mitä seuraa (b) 7 vuo-
rokautta, jolloin ei anneta yhdistettä A eikä yhdis-
tettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suola-
muotoa;

20 III. (a) kolme 7 vuorokauden jaksoa, joista
kukin käsittää (i) 5 vuorokautta, jolloin yhdistettä A
ja yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää
suolamuotoa kumpaakin annetaan ja (ii) 2 vuorokautta,
jolloin ei anneta yhdistettä A eikä yhdistettä B tai
25 sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa; ja (b)
7 vuorokautta, jolloin ei anneta yhdistettä A eikä yh-
distettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suo-
lamuotoa;

30 IV. (a) kolme 7 vuorokauden jaksoa, joista
kukin käsittää (i) 5 vuorokautta, jolloin yhdistettä A
ja yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää
suolamuotoa kumpaakin annetaan ja (ii) 2 vuorokautta,
jolloin ei anneta yhdistettä A eikä yhdistettä B tai
sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa; mitä
35 seuraa (b) 7 vuorokautta, jolloin ei anneta yhdistettä
A eikä yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyt-
tävää suolamuotoa;

V. (a) kolme 7 vuorokauden jaksoa, joista kunkin käsittää (i) 4 vuorokautta, jolloin yhdistettä A ja yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa kumpaakin annetaan ja (ii) 3 vuorokautta, jolloin ei anneta yhdistettä A eikä yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa; ja (b) 7 vuorokautta, jolloin ei anneta yhdistettä A eikä yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa; tai

VI. (a) kolme 7 vuorokauden jaksoa, joista kumpikin käsittää (i) 4 vuorokautta, jolloin yhdistettä A ja yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa kumpaakin annetaan ja (ii) 3 vuorokautta, jolloin ei anneta yhdistettä A eikä yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa; mitä seuraa (b) 7 vuorokautta, jolloin ei anneta yhdistettä A eikä yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa,

valinnaisesti jossa 28 vuorokauden annostus-
sykli toistetaan korkeintaan 24 peräkkäisen 28-
vuorokautisen annostussyklin verran.

8. Yhdistelmä käytettäväksi patenttivaatimuksen 6 tai 7 mukaisesti, jossa ainoastaan yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa annetaan aloitusjakson ajan ennen ensimmäistä 28 vuorokauden annostussykliä, valinnaisesti jossa aloitusjaksolla annetun yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan määrä on sama tai pienempi kuin ensimmäisen 28 vuorokauden annostussyklin aikana annetun yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan määrä; ja/tai jossa yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa annetaan aloitusjakson aikana päivittäin, edullisesti kerran päivässä aloitusjakson aikana.

9. Yhdistelmä käytettäväksi patenttivaatimuksen 6 tai 7 mukaisesti, jossa toista tai kumpaakin yhdisteestä A tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävästä

suolamuodosta ja yhdisteestä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävästä suolamuodosta annetaan aloitusjakson ajan ensimmäiseen 28 vuorokauden annostussykliin saakka alemmalla annoksella kuin terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä A tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa, ja yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa annetaan ensimmäisen 28 vuorokauden syklin ajan; valinnaisesti jossa aloitusjaksolla annetun yhdisteen A tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan määrä on i) sama kuin ensimmäisen 28 vuorokauden annostussyklin aikana annetun yhdisteen A tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan määrä; tai ii) pienempi kuin ensimmäisen 28 vuorokauden annostussyklin aikana annetun yhdisteen A tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan määrä.

10. Yhdistelmä käytettäväksi patenttivaatimuksen 9 mukaisesti, jossa

(A) aloitusjaksolla annetun yhdisteen A tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan määrä on noin 1 mg:sta noin 5 mg:aan päivässä, valinnaisesti jossa aloitusjaksolla annetun yhdisteen A tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan määrä on noin 1 mg päivässä, noin 2 mg päivässä, tai noin 3 mg päivässä; ja/tai

(B) aloitusjaksolla annetun yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan määrä on

(i) sama kuin ensimmäisen 28 vuorokauden annostussyklin aikana annetun yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan määrä;

(ii) pienempi kuin ensimmäiseen 28 vuorokauden annostussyklin aikana annetun yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan määrä;

(iii) noin 5 mg:sta noin 25 mg:aan päivässä, noin 5 mg:sta noin 20 mg:aan päivässä, noin 5 mg:sta noin 15 mg:aan päivässä; tai

(iv) noin 5 mg päivässä, noin 10 mg päivässä, noin 15 mg päivässä, tai noin 20 mg päivässä.

11. Yhdistelmä käytettäväksi patenttivaatimuksen 9 tai 10 mukaisesti, jossa aloitusjaksolla annettu yhdiste B on jokin farmaseuttisesti hyväksyttävä suolamuoto, edullisesti jossa farmaseuttisesti hyväksyttävä suolamuoto on jokin maleaattisuola, joka voi olla seskvi-maleaattisuola, edullisemmin jossa aloitusjaksolla annetun yhdisteen B määrä maleaattisuolana, joka voi olla seskvi-maleaattisuola, on

(i) noin 5 mg:sta noin 40 mg:aan päivässä, noin 5 mg:sta noin 30 mg:aan päivässä, tai noin 5 mg:sta noin 25 mg:aan päivässä; tai

(ii) noin 7 mg päivässä, noin 13 mg päivässä, noin 20 mg päivässä, tai noin 27 mg päivässä.

12. Yhdistelmä käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 9-11 mukaisesti, jossa aloitusjakso alkaa 21 vuorokautta, 14 vuorokautta, 10 vuorokautta tai 7 vuorokautta ennen ensimmäistä 28 vuorokauden annostussykliä.

13. Yhdistelmä käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 9-12 mukaisesti, jossa yhdiste A tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja yhdiste B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola annetaan aloitusjakson aikana kumpikin päivittäin, edullisesti kerran päivässä aloitusjakson aikana.

14. Yhdistelmä käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1-13 mukaisesti, jossa yhdiste A tarjotaan farmaseuttisesti hyväksyttävässä suolamuodossa; tai vapaassa emäsmuodossa.

15. Yhdisteen A (mirdametinibi) ja yhdisteen B (lifirafenibi) yhdistelmä käytettäväksi hoidettaessa potilasta, jolla on kiinteä kasvain, jossa potilaaseen on tarkoitus antaa kerran päivässä 2 mg yhdistettä A vapaana emäksenä ja 15 mg yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa; valinnaisesti jossa yhdiste B annetaan farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolamuotona, edullisesti jossa farmaseuttisesti hyväksyttävä suolamuoto on jokin maleaattisuola, joka

voi olla seskvi-maleaattisuola ja valinnaisesti jossa yhdisteen B määrä maleaattisuolana, joka voi olla seskvi-maleaattisuola, on noin 20 mg.

16. Yhdisteen A (mirdametinibi) ja yhdisteen
5 B (lifirafenibi) yhdistelmä käytettäväksi hoidettaessa potilasta, jolla on kiinteä kasvain, jossa potilaaseen on tarkoitus antaa kerran päivässä 2 mg yhdistettä A vapaana emäksenä ja 20 mg yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

10 17. Yhdisteen A (mirdametinibi) ja yhdisteen B (lifirafenibi) yhdistelmä käytettäväksi hoidettaessa potilasta, jolla on kiinteä kasvain, jossa hoito käsittää 7 vuorokauden syklin, joka käsittää:

I. (a) 3 mg:n yhdisteen A vapaata emästä ja
15 20 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa antamisen kerran päivässä 5 peräkkäisen vuorokauden ajan; mitä seuraa (b) yhdisteen A tai yhdisteen B antamatta jättäminen 2 peräkkäisen vuorokauden ajan; tai

20 II. (a) 4 mg:n yhdisteen A vapaata emästä ja 20 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa antamisen kerran päivässä 5 peräkkäisen vuorokauden ajan; mitä seuraa (b) yhdisteen A tai yhdisteen B antamatta jättäminen 2 peräkkäisen
25 vuorokauden ajan.

18. Yhdistelmä käytettäväksi patenttivaatimuksen 16 tai 17 mukaisesti, jossa yhdiste B annetaan farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolamuotona, edullisesti jossa farmaseuttisesti hyväksyttävä suolamuoto
30 on jokin maleaattisuola, joka voi olla seskvi-maleaattisuola ja valinnaisesti jossa yhdisteen B määrä maleaattisuolana, joka voi olla seskvi-maleaattisuola, on noin 27 mg.

19. Yhdisteen A (mirdametinibi) ja yhdisteen
35 B (lifirafenibi) yhdistelmä käytettäväksi hoidettaessa potilasta, jolla on kiinteä kasvain, jossa hoito käsittää:

(a) aloitusjakson, joka käsittää 3 mg:n yhdisteen A vapaata emästä ja 10 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa antamisen kerran päivässä 14 peräkkäisen vuorokauden ajan; mitä seuraa

(b) 7 vuorokauden hoitosyklin, joka käsittää 3 mg:n yhdisteen A vapaata emästä ja 20 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa antamisen kerran päivässä 5 peräkkäisen vuorokauden ajan; mitä seuraa

(ii) yhdisteen A tai yhdisteen B antamatta jättäminen 2 peräkkäisen vuorokauden ajan;

valinnaisesti jossa yhdiste B annetaan sekä aloitusjaksolla että hoitosyklissä farmaseuttisesti hyväksyttävässä suolamuodossa, edullisesti jossa farmaseuttisesti hyväksyttävä suolamuoto on jokin maleaattisuola, joka voi olla seskvi-maleaattisuola ja valinnaisesti jossa aloitusjaksolla annetun yhdisteen B määrä maleaattisuolana, joka voi olla seskvi-maleaattisuola, on noin 13 mg tai noin 27 mg.

20. Yhdisteen A (mirdametinibi) ja yhdisteen B (lifirafenibi) yhdistelmä käytettäväksi hoidettaessa potilasta, jolla on kiinteä kasvain, jossa hoito käsittää:

I. (a) aloitusjakson, joka käsittää 15 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa antamisen kerran päivässä 14 peräkkäisen vuorokauden ajan; mitä seuraa (b) 7 vuorokauden hoitosykli, joka käsittää (i) kerran päivässä 1 mg:n yhdisteen A vapaata emästä ja 20 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa antamisen kerran päivässä 5 peräkkäisen vuorokauden ajan; mitä seuraa (ii) yhdisteen A tai yhdisteen B antamatta jättäminen 2 peräkkäisen vuorokauden ajan;

II. (a) aloitusjakson, joka käsittää 15 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa antamisen kerran päivässä 14 peräkkäisen

vuorokauden ajan; mitä seuraa (b) 7 vuorokauden hoitosykli, joka käsittää (i) kerran päivässä 2 mg:n yhdisteen A vapaata emästä ja 20 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa antamisen
5 kerran päivässä 5 peräkkäisen vuorokauden ajan; mitä seuraa (ii) yhdisteen A tai yhdisteen B antamatta jättäminen 2 peräkkäisen vuorokauden ajan;

III. (a) aloitusjakson, joka käsittää 15 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää
10 suolamuotoa antamisen kerran päivässä 14 peräkkäisen vuorokauden ajan; mitä seuraa (b) 7 vuorokauden hoitosykli, joka käsittää (i) kerran päivässä 3 mg:n yhdisteen A vapaata emästä ja 20 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa antamisen
15 kerran päivässä 5 peräkkäisen vuorokauden ajan; mitä seuraa (ii) yhdisteen A tai yhdisteen B antamatta jättäminen 2 peräkkäisen vuorokauden ajan; tai

IV. (a) aloitusjakson, joka käsittää 15 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää
20 suolamuotoa antamisen kerran päivässä 14 peräkkäisen vuorokauden ajan; mitä seuraa (b) 7 vuorokauden hoitosykli, joka käsittää (i) kerran päivässä 4 mg:n yhdisteen A vapaata emästä ja 20 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa antamisen
25 kerran päivässä 5 peräkkäisen vuorokauden ajan; mitä seuraa (ii) yhdisteen A tai yhdisteen B antamatta jättäminen 2 peräkkäisen vuorokauden ajan;

valinnaisesti jossa yhdiste B annetaan sekä aloitusjaksolla että hoitosykklissä farmaseuttisesti
30 hyväksyttävässä suolamuodossa, edullisesti jossa farmaseuttisesti hyväksyttävä suolamuoto on jokin maleaattisuola, joka voi olla seskvi-maleaattisuola ja valinnaisesti jossa aloitusjaksolla annetun yhdisteen B määrä maleaattisuolana, joka voi olla seskvi-
35 maleaattisuola, on noin 20 mg tai noin 27 mg.

21. Yhdisteen A (mirdametinibi) ja yhdisteen B (lifirafenibi) yhdistelmä käytettäväksi hoidettaessa

potilasta, jolla on kiinteä kasvain, jossa hoito käsittää:

I. (a) aloitusjakson, joka käsittää yhteensä 2 mg:n yhdisteen A vapaata emästä jaettuna kahteen annokseen päivässä ja 15 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa antamisen kerran päivässä 14 peräkkäisen vuorokauden ajan; mitä seuraa (b) 7 vuorokauden hoitosykli, joka käsittää (i) 1 mg:n yhdisteen A vapaata emästä antamisen kahdesti päivässä ja 15 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa antamisen kerran päivässä 5 peräkkäisen vuorokauden ajan; mitä seuraa (ii) yhdisteen A tai yhdisteen B antamatta jättäminen 2 peräkkäisen vuorokauden ajan;

15 II. (a) aloitusjakson, joka käsittää yhteensä 3 mg:n yhdisteen A vapaata emästä jaettuna kahteen annokseen päivässä ja 15 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa antamisen kerran päivässä 14 peräkkäisen vuorokauden ajan; mitä
20 seuraa (b) 7 vuorokauden hoitosykli, joka käsittää (i) 3 mg:n yhdisteen A vapaata emästä ja 15 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa antamisen kerran päivässä 5 peräkkäisen vuorokauden ajan; mitä seuraa (ii) yhdisteen A tai yhdisteen B
25 antamatta jättäminen 2 peräkkäisen vuorokauden ajan; tai

III. (a) aloitusjakson, joka käsittää yhteensä 4 mg:n yhdisteen A vapaata emästä jaettuna kahteen annokseen päivässä ja 15 mg:n yhdistettä B tai sen
30 farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa antamisen kerran päivässä 14 peräkkäisen vuorokauden ajan; mitä seuraa (b) 7 vuorokauden hoitosykli, joka käsittää (i) 4 mg:n yhdisteen A vapaata emästä ja 15 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa antamisen kerran päivässä 5 peräkkäisen vuorokauden ajan; mitä
35 seuraa (ii) yhdisteen A tai yhdisteen B antamatta jättäminen 2 peräkkäisen vuorokauden ajan;

valinnaisesti jossa yhdiste B annetaan sekä aloitusjaksolla että hoitosykliissä farmaseuttisesti hyväksyttävässä suolamuodossa, edullisesti jossa farmaseuttisesti hyväksyttävä suolamuoto on jokin maleaattisuola, joka voi olla seskvi-maleaattisuola ja valinnaisesti jossa aloitusjaksolla annetun yhdisteen B määrä maleaattisuolana, joka voi olla seskvi-maleaattisuola, on noin 13 mg tai noin 20 mg.

22. Yhdisteen A (mirdametinibi) ja yhdisteen B (lifirafenibi) yhdistelmä käytettäväksi hoidettaessa potilasta, jolla on kiinteä kasvain, jossa hoito käsittää:

(i) 2 mg:n yhdistettä A vapaana emäksenä kahdesti päivässä ja 5 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa kerran päivässä antamisen;

(ii) 4 mg:n yhdistettä A vapaana emäksenä kahdesti päivässä ja 5 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa kerran päivässä antamisen;

(iii) 6 mg:n yhdistettä A vapaana emäksenä kahdesti päivässä ja 5 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa kerran päivässä antamisen;

(iv) 2 mg:n yhdistettä A vapaana emäksenä kahdesti päivässä ja 5 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa kahdesti päivässä antamisen;

(v) 4 mg:n yhdistettä A vapaana emäksenä kahdesti päivässä ja 5 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa kahdesti päivässä antamisen; tai

(vi) 6 mg:n yhdistettä A vapaana emäksenä kahdesti päivässä ja 5 mg:n yhdistettä B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa kahdesti päivässä antamisen;

valinnaisesti jossa yhdiste B on farmaseuttisesti hyväksyttävä suolamuoto, edullisesti jossa farmaseuttisesti hyväksyttävä suolamuoto on jokin maleaattisuola, joka voi olla seskvi-maleaattisuola ja valinnaisesti jossa kukin yhdisteen B annos maleaattisuolana, joka voi olla seskvi-maleaattisuola, on noin 7 mg.

23. Yhdistelmä käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 9-13 tai 15-22 mukaisesti, jossa yhdiste A ja yhdiste B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suolamuoto annetaan aloitusjaksolla ja/tai hoitojaksolla

(i) samassa tai eri annosmuodossa;
(ii) samassa annosmuodossa ja annosmuoto on kapseli; tai

(iii) eri annosmuodoissa, valinnaisesti jossa yhdiste A annetaan ennen yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolamuodon antamista, antamisen kanssa samanaikaisesti tai antamisen jälkeen, ja/tai

jossa yhdisteen A; ja/tai yhdisteen B annosmuoto on kapseli.

24. Yhdistelmä käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 9-23 mukaisesti, jossa yhdiste A ja yhdiste B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suolamuoto annetaan suun kautta.

25. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää:
a. yhdisteen A (mirdametinibi);
b. yhdisteen B (lifirafenibi) tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolamuodon;
c. täyteaineen;
d. hajotusaineen; ja
e. voiteluaineen.

26. Patenttivaatimuksen 25 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa:

(i) yhdistettä A on läsnä noin 0,8 mg:sta noin 1,2 mg:aan, tai 1,5 mg:sta noin 2,5 mg:aan;

(ii) yhdisteen B farmaseuttisesti hyväksyttävä suola on yhdisteen B maleiinihapposuola, joka voi olla seskvi-maleaattisuola, ja on läsnä noin 6 mg:sta noin 8 mg:aan, tai noin 20 mg:sta noin 35 mg:aan;

5 (iii) täyteainetta on läsnä noin 80 p./p.-%:sta 90 p./p.-%:iin, tai noin 72,5 p./p.-%:sta noin 85 p./p.-%:iin;

 (iv) hajotusainetta on läsnä noin 3,5 p./p.-%:sta noin 4,5 p./p.-%:iin; ja/tai

10 (v) voiteluainetta on läsnä noin 1,5 p./p.-%:sta noin 5,0 p./p.-%:iin.

27. Patenttivaatimuksen 25 tai 26 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa

 (i) täyteaine valitaan ryhmästä, joka koostuu
15 mikrokiteisestä selluloosasta, laktoosista, mannitolista, tärkkelyksestä, kaksiemäksisestä kalsiumfosfaatista ja niiden yhdistelmistä, edullisesti mikrokiteisestä selluloosasta, edullisemmin jossa mikrokiteinen selluloosa on silisifioitu mikrokiteinen selluloosa;

20 (ii) hajotusaine valitaan ryhmästä, joka koostuu kroskarmelloosista, natriumtärkkelysglykolaatista, krospovidonista, algiinihaposta ja niiden yhdistelmistä, edullisesti kroskarmelloosinatriumista; (iii) voiteluaine valitaan ryhmästä, joka koostuu natriumstearyylifumaraatista, magnesiumstearaatista, glyseryyli-
25 dibehenaatista, talkista tai niiden yhdistelmistä, edullisesti natriumstearyylifumaraatista tai magnesiumstearaatista.

 28. Jonkin patenttivaatimuksista 25-27 mukainen
30 farmaseuttinen koostumus, jossa farmaseuttinen koostumus on tabletti tai kapseli, edullisesti kapseli.

 29. Patenttivaatimuksen 28 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa kapseli käsittää:

35 I. noin 1,0 mg yhdistettä A ja noin 7 mg yhdisteen B maleiinihapposuolaa, joka voi olla seskvi-

maleaattisuola, jossa kukin kapselin ainesosa on seuraavanlainen:

a. noin 0,8 p./p.-%:sta noin 1,2 p./p.-%:iin yhdistettä A;

5 b. noin 6 p./p.-%:sta noin 8 p./p.-%:iin yhdisteen B maleiinihapposuolaa, joka voi olla seskvi-maleaattisuola;

c. noin 80 p./p.-%:sta noin 90 p./p.-%:iin silisifioitua mikrokiteistä selluloosaa;

10 d. noin 3,5 p./p.-%:sta noin 4,5 p./p.-%:iin kroskarmelloosinatriumia;

e. noin 1,5 p./p.-%:sta noin 5,0 p./p.-%:iin natriumstearyylifumaraattia; ja

15 f. liivatekapseli, joka kapseloi ainesosat a-e; tai

II. noin 2,0 mg yhdistettä A ja noin 27 mg yhdisteen B maleiinihapposuolaa, joka voi olla seskvi-maleaattisuola, jossa kukin kapselin ainesosa on seuraavanlainen:

20 a. noin 0,8 p./p.-%:sta noin 1,3 p./p.-%:iin yhdistettä A;

b. noin 12,3 p./p.-%:sta noin 15,0 p./p.-%:iin yhdisteen B maleiinihapposuolaa, joka voi olla seskvi-maleaattisuola;

25 c. noin 72,5 p./p.-%:sta noin 85 p./p.-%:iin silisifioitua mikrokiteistä selluloosaa;

d. noin 3,5 p./p.-%:sta noin 4,5 p./p.-%:iin kroskarmelloosinatriumia;

30 e. noin 1,5 p./p.-%:sta noin 5,0 p./p.-%:iin natriumstearyylifumaraattia; ja

f. liivatekapseli, joka kapseloi ainesosat a-e.

35 30. Jonkin patenttivaatimuksista 25-29 mukainen farmaseuttinen koostumus käytettäväksi hoidettaessa potilasta, jolla on kiinteä kasvain.

31. Yhdistelmä käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1-25 mukaisesti tai farmaseuttinen koos-

tumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 30 mukaisesti, jossa kiinteä kasvain valitaan ryhmästä, joka koostuu pahanlaatuisesta hermotuppikasvaimesta, sappiteiden syövästä, rintasyövästä, kolangiokarsinoomasta, uro-
 5 teelisyövästä, kohtukasvaimesta, keuhkojen adenokarsi-
 noomasta, ei-pienisoluisesta keuhkojen levyepiteeli-
 syövästä, ei-pienisoluisesta keuhkojen ei-
 levyepiteelisyövästä, mahasyövästä, sarkoomasta, rak-
 kosyövästä, pään ja kaulan alueen syövästä, pieni-
 10 soluisesta keuhkosyövästä, endometriumsyövästä, ruoka-
 torvisyövästä, adenokystisestä karsinoomasta, sappi-
 rakkosyövästä, kolorektaalisyövästä, kilpirauhassyö-
 västä, maksasolusyövästä, eturauhassyövästä, suusyö-
 västä, kohdunkaulasyövästä, haimasyövästä, munasarja-
 15 syövästä, melanoomasta ja seroosista karsinoomasta
 vatsaonteloon; edullisesti jossa potilaalla on ei-
 pienisoluinen keuhkosyöpä, endometriumsyöpä, munasar-
 jasyöpä tai matala-asteinen seroosi munasarjasyöpä.

32. Yhdistelmä käytettäväksi jonkin patentti-
 20 vaatimuksista 1-25 tai 31 mukaisesti tai farmaseutti-
 nen koostumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 30 tai
 31 mukaisesti, jossa potilaalla on varmistettu mutaatio
 yhdessä tai useammassa joukosta KRAS, NRAS, HRAS,
 BRAF, NF1, MEK1 ja MEK2; ja/tai varmistettu mutaatio
 25 RAS1:ssä ja/tai RAF1:ssä.

33. Farmaseuttinen koostumus käytettäväksi
 jonkin patenttivaatimuksista 30-32 mukaisesti, jossa
 farmaseuttinen koostumus annetaan 28 vuorokauden an-
 nossyklillä, joka käsittää:

30 I. (a) 21 vuorokautta, jolloin annetaan far-
 maseuttinen koostumus, joka käsittää yhdisteen A ja
 yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää
 suolamuotoa; ja (b) 7 vuorokautta, jolloin ei anneta
 farmaseuttista koostumusta, joka käsittää yhdisteen A
 35 ja yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää
 suolamuotoa;

II. (a) 21 vuorokautta, jolloin annetaan farmaseuttinen koostumus, joka käsittää yhdisteen A ja yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa; mitä seuraa (b) 7 vuorokautta, jolloin ei anneta farmaseuttista koostumusta, joka käsittää yhdisteen A ja yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa;

III. (a) kolme 7 vuorokauden jaksoa, joista kukin käsittää (i) 5 vuorokautta, jolloin annetaan farmaseuttinen koostumus, joka käsittää yhdisteen A ja yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa, ja (ii) 2 vuorokautta, jolloin ei anneta farmaseuttista koostumusta, joka käsittää yhdisteen A ja yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa; ja (b) 7 vuorokautta, jolloin ei anneta farmaseuttista koostumusta, joka käsittää yhdisteen A ja yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa;

IV. (a) kolme 7 vuorokauden jaksoa, joista kukin käsittää (i) 5 vuorokautta, jolloin annetaan farmaseuttinen koostumus, joka käsittää yhdisteen A ja yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa ja (ii) 2 vuorokautta, jolloin ei anneta farmaseuttista koostumusta, joka käsittää yhdisteen A ja yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa; mitä seuraa (b) 7 vuorokautta, jolloin ei anneta farmaseuttista koostumusta, joka käsittää yhdisteen A ja yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa;

V. (a) kolme 7 vuorokauden jaksoa, joista kukin käsittää (i) 4 vuorokautta, jolloin annetaan farmaseuttinen koostumus, joka käsittää yhdisteen A ja yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa ja (ii) 3 vuorokautta, jolloin annetaan farmaseuttinen koostumus, joka käsittää yhdisteen A ja yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa; ja (b) 7 vuorokautta, jolloin ei anneta

farmaseuttista koostumusta, joka käsittää yhdisteen A ja yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa; tai

5 VI. (a) kolme 7 vuorokauden jaksoa, joista kukin käsittää (i) 4 vuorokautta, jolloin annetaan farmaseuttinen koostumus, joka käsittää yhdisteen A ja yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa ja (ii) 3 vuorokautta, jolloin ei anneta farmaseuttista koostumusta, joka käsittää yhdisteen A
10 ja yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa; mitä seuraa (b) 7 vuorokautta, jolloin ei anneta farmaseuttista koostumusta, joka käsittää yhdisteen A ja yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa, valinnaisesti jossa 28 vuorokauden annostussykli toistetaan korkeintaan yhteensä
15 24 peräkkäisen 28-vuorokautisen annostussyklin verran.

34. Farmaseuttinen koostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 30-32 mukaisesti, jossa farmaseuttinen koostumus annetaan 7 vuorokauden annostussyklillä, joka käsittää (a) 5 vuorokautta, jolloin
20 annetaan farmaseuttinen koostumus, joka käsittää yhdisteen A ja yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa; mitä seuraa (b) 2 vuorokautta, jolloin ei anneta farmaseuttista koostumusta, joka
25 käsittää yhdisteen A ja yhdisteen B tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa.