



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3007695 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/4439 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)
A61K 31/345 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.04.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.02.07
(86)	European Application Nr.	14811317.8
(86)	European Filing Date	2014.06.04
(87)	The European Application's Publication Date	2016.04.20
(30)	Priority	2013.06.13, US, 201361834808 P 2013.10.10, US, 201361889478 P 2013.11.01, US, 201361898885 P 2013.11.01, US, 201361898890 P 2013.12.05, US, 201361912185 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	Akebia Therapeutics, Inc., 245 First Street, Suite 1100, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	SHALWITZ, Robert, 2549 Bryden Road, Bexley, OH 43209, USA HARTMAN, Charlotte, 12927 Birkenstock Street, Carmel, IN 46032, USA BUCH, Akshay, 8036 West Gate Park, West Chester, OH 45069, USA SHALWITZ, Isaiah, 105 W. Hubbard Avenue, Columbus, OH 43215, USA JANUSZ, John, 7385 Desert Spring Court, West Chester, OH 45069, USA GARDNER, Joseph, 4060 Boomer Road, Cincinnati, OH 45247, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING ANEMIA**

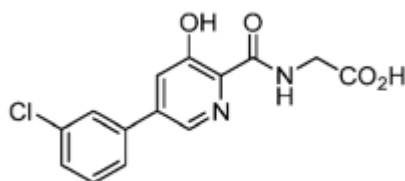
(56) References
Cited: US-A1- 2014 057 892
 US-A1- 2012 309 977
 US-A1- 2007 299 086
 WO-A2-03/053997
 STOHLAWETZ, PJ ET AL.: 'Effects Of Erythropoietin On Platelet Reactivity And Thrombopoiesis In Humans.' BLOOD. vol. 95, no. 9, 2000, pages 2983 - 2989, XP002481264
 'AKEBIA CLOSES \$41 MILLION SERIES C' 04 June 2013, pages 1 - 2, XP026740630 Retrieved

from the Internet: <URL:http://www.tnvp.com/news_Akebia_060420_13.html>
 'CLINICALTRIALS.GOV: ARCHIVE: NCT01235936 Nn 2012_09_30' 30 August 2012, pages 1 - 3, XP055328354 Retrieved from the Internet: <URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01235936/2012_09_30>
 PASQUALETTI, P ET AL.: 'Circadian Rhythm Of Serum Erythropoietin In Myelodysplastic Syndromes.' EUROPEAN REVIEW FOR MEDICAL AND PHARMACOLOGICAL SCIENCES. vol. 4, 2000, pages 111 - 115, XP055303710
 Akebia: "Akebia Closes \$41 Million Series C --Proceeds to Support Phase 2b Trial and Phase 3 Preparations for Promising Anemia Drug Candidate", , 4 June 2013 (2013-06-04), XP055339050, Retrieved from the Internet: URL:<http://files.shareholder.com/downloads/AMDA-2MD7AT/0x0x733748/5e5822e6-2bcd-4969-ab79-0d298fee5066/733748.pdf> [retrieved on 2017-01-25]

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. Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av anemi sekundært til kronisk nyresykdom hos et individ eller anemi hos et individ med kronisk nyresykdom, hvori forbindelsen er {[5-(3-klorfenyl)-3-hydroksypyridin-2-karbonyl]amino}acetatsyre, med strukturen:

**Forbindelse 1**

- eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
og hvori fremgangsmåten omfatter administrering av forbindelsen oralt i en dose én gang daglig på 100 mg til 800 mg.
2. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvori dosen én gang daglig er 150 mg til 300 mg eller 300 mg til 600 mg.
3. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er egnet til å øke totale nivåer av erythropoietin i et døgnmønster.
4. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 3, hvori bunnivåene av erythropoietin er forhøyet sammenlignet med bunnivåene av erythropoietin i individet umiddelbart før administreringstrinnet med høyst 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% eller 20%.
5. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvori den kroniske nyresykdommen er stadium 3, 4 eller 5 kronisk nyresykdom.
6. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1 eller 5, hvori den kroniske nyresykdommen er pre-dialyse kronisk nyresykdom.
7. Forbindelsen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, hvori pasienten ikke tidligere har blitt behandlet for anemi; og/eller pasienten er

motstandsdyktig mot behandling med rekombinant erythropoietin; og/eller pasienten tidligere har blitt behandlet for anemi.

- 5 **8.** Forbindelsen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, hvori hemoglobinnivåene til pasienten
- a. holdes på et nivå på minst 9,0 g/dL og ved eller under 13,0 g/dL; eller
 - b. holdes på et nivå på minst 10,0 g/dL og ved eller under 13,0 g/dL; eller
 - c. holdes på et nivå på minst 11,0 g/dL og ved eller under 13,0 g/dL; eller
 - d. økes med minst 1,2 g/dL i forhold til et utgangshemoglobinnivå, fortrinnsvis hvori
- 10 hemoglobinnivåene testes minst 1 dag, 2 dager, 3 dager, 4 dager, 5 dager, 6 dager, 7 dager, 8 dager, 9 dager, 10 dager, 11 dager, 12 dager, 13 dager, 14 dager, 3 uker, 4 uker, 5 uker, 6 uker, 7 uker eller 8 uker etter den første administreringen av forbindelsen.
- 15 **9.** Forbindelsen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, hvori fremgangsmåten ikke omfatter administrering av et jerntilskudd.
- 10.** Forbindelsen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-9, hvori forbindelsen administreres én gang daglig til samme tid på dagen, fortrinnsvis er
- 20 tidspunktet på dagen om morgenen eller tidlig ettermiddag.
- 11.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter
- a. administrering til en pasient med anemi av en innledende daglig dose av forbindelsen;
- 25 b. ta en første måling av hemoglobinnivået i pasienten og deretter ta en andre måling av hemoglobinnivået i pasienten, hvori
- i. hvis hemoglobinnivået i pasienten ved den andre målingen er mindre enn 10,0 g/dL og nivået av hemoglobin har sunket med mindre enn 0,5 g/dL sammenlignet med nivået ved den første målingen; eller
- 30 ii. hvis hemoglobinnivået i pasienten ved den andre målingen er mindre enn 10,0 g/dL og nivået av hemoglobin har endret seg med opptil 0,4 g/dL sammenlignet med nivået ved den første målingen; eller
- 35 iii. hvis hemoglobinnivået i pasienten ved den andre målingen er mellom 10,0 og 10,9 g/dL og nivået av hemoglobin har sunket med mindre enn 0,5 g/dL sammenlignet med nivået ved den første målingen; eller

iv. hvis hemoglobinnivået hos pasienten ved den andre målingen er mindre enn 10,0 g/dL og nivået av hemoglobin har økt med mer enn 1,5 g/dL sammenlignet med nivået ved den første målingen; eller

5 v. hvis hemoglobinnivået i pasienten ved den andre målingen er mellom 10,0 og 10,9 g/dL og nivået av hemoglobin har økt med mer enn 1,5 g/dL sammenlignet med nivået ved den første målingen; eller

vi. hvis hemoglobinnivået i pasienten ved den andre målingen er mellom 11,0 og 12,2 g/dL og nivået av hemoglobin har økt med mellom 1,0 og 1,4 g/dL sammenlignet med nivået ved den første målingen; eller

10 vii. hvis hemoglobinnivået i pasienten ved den andre målingen er mellom 12,3 og 12,9 g/dL og hemoglobinnivået har sunket med opptil 0,4 g/dL eller økt med opptil 0,4 g/dL sammenlignet med ved den første målingen; eller

viii. hvis hemoglobinnivået i pasienten ved den andre målingen er mellom 12,3 og 12,9 g/dL og nivået av hemoglobin har økt med 0,5 til 0,9 g/dL sammenlignet med nivået ved den første målingen; eller

15 ix. hvis hemoglobinnivået i pasienten ved den andre målingen er mellom 11,0 og 12,2 g/dL og nivået av hemoglobin har økt med mer enn 1,5 g/dL sammenlignet med nivået ved den første målingen; eller

20 x. hvis hemoglobinnivået hos pasienten ved den andre målingen er mellom 12,3 og 12,9 g/dL og nivået av hemoglobin har økt med mellom 1,0 og 1,4 g/dL sammenlignet med nivået ved den første målingen; eller

xi. hvis hemoglobinnivået i pasienten ved den andre målingen er mellom 12,3 og 12,9 g/dL og nivået av hemoglobin har økt med mer enn 1,5 g/dL sammenlignet med nivået ved den første målingen;

25 deretter

c. administrering av en justert daglig dose av forbindelsen som er større enn den innledende daglige dosen, fortrinnsvis 150 mg større enn den innledende daglige dosen.

30 **12.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 11, hvori perioden mellom den første og andre målingen er 1 dag, 2 dager, 3 dager, 4 dager, 5 dager, 6 dager, 7 dager, 8 dager, 9 dager, 10 dager, 11 dager, 12 dager, 13 dager, 14 dager, 3 uker, 4 uker, 5 uker, 6 uker, 7 uker eller 8 uker.

35 **13.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 11 eller 12, hvori den første målingen er tatt før begynnelsen av behandlingen; eller umiddelbart etter oppstart av behandlingen eller innen høyst 1 dag, 2 dager, 3 dager, 4 dager, 5 dager, 6 dager

eller 1 uke, eller 2 uker derav.

5 **14.** Forbindelsen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-13, hvori en sykdom relatert til redusert endogen produksjon av erythropoietin (EPO) behandles, fremgangsmåten omfatter administrering av et tilstrekkelig antall påfølgende doser av forbindelse 1, for å øke den totale jernbindingskapasiteten (TIBC) i forhold til en utgang-TIBC i en pasient, uten signifikant å øke serumjernnivået i forhold til et utgangsserumjernnivå, fortrinnsvis hvori de kardiovaskulære bivirkningene og risikoen for tromboemboliske hendelser assosiert med økte serumjernnivåer er minimalisert.

10

15 **15.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 14, hvori transferrinmetningen (TSAT) avtar i forhold til en utgangs-TSAT, og/eller hvori serumjernnivået avtar i forhold til et utgangsserumjernnivå, fortrinnsvis hvori serumjernnivået øker med mindre enn 20 µg/dL, mindre enn 15 µg/dL, mindre enn 10 µg/dL eller mindre enn 5 µg/dL i forhold til et utgangsserumjernnivå; og/eller hvori TIBC øker med minst 10 µg/dL, 20 µg/dL, 30 µg/dL, 40 µg/dL, 50 µg/dL eller minst 60 µg/dL i forhold til en utgangs-TIBC, fortrinnsvis hvori TIBC-økningen skjer over 1 uke, 2 uker, 3 uker, 4 uker, 5 uker eller 6 uker i forhold til en utgangs-TIBC.

20

16. Forbindelsen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-15, hvori forbindelsen er formulert som en enhetsdoseform omfattende 150 mg, 300 mg eller 450 mg av forbindelsen.