



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3305285 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.12.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.09.02
(86)	European Application Nr.	17187458.9
(86)	European Filing Date	2013.09.23
(87)	The European Application's Publication Date	2018.04.11
(30)	Priority	2012.09.26, US, 201261705900 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Aragon Pharmaceuticals, Inc., 10990 Wilshire Blvd. Suite 300, Los Angeles, CA 90024, USA
(72)	Inventor	CHEN, Isan, 2777 San Clemente Terrace, San Diego, CA 92122, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTI-ANDROGENS FOR THE TREATMENT OF NON-METASTATIC CASTRATE-RESISTANT PROSTATE CANCER
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/079964 WO-A1-2012/158884 SMITH M R ET AL: "ARN-509 in men with high risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER; EUROPEAN CANCER CONGRESS 2013, ECC 2013, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB; AMSTERDAM, NETHERLANDS, vol. 49, no. Suppl. 2, 1 September 2013 (2013-09-01), page S695, XP008166215, ISSN: 0959-8049, DOI: 10.1016/S0959-8049(13)70064-9 [retrieved on 2013-10-02] Anonymous: "NCT01946204 on 2013_09_18: A Study of ARN-509 in Men With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer", ClinicalTrials.gov Archive, 18 September 2013 (2013-09-18), pages 1-4, XP55251019, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/archive/NCT_01946204/2013_09_18 [retrieved on 2016-02-17] SMITH M R ET AL: "ARN-509 IN MEN WITH HIGH RISK NON-METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER", ANNALS OF ONCOLOGY; ABSTRACT BOOK OF THE

37TH ESMO CONGRESS, KLUWER, DORDRECHT, NL; VIENNA, AUSTRIA, vol. 23, no. Suppl. 9, 17 September 2012 (2012-09-17), page 303, XP008166216, ISSN: 0923 -7534, DOI: 10.1093/ANNONC/MD S400

RATHKOPF D E (CORRESPONDENCE) ET AL: "A first -in-human, open-label, phase I/II safety, pharmacokinetic, and proof-of-concept study of ARN - 509 in patients with progressive advanced castration - resistant prostate cancer (CRPC)", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY; ASCO ANNUAL MEETING 2011, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US; CHICAGO, IL, UNITED STATES, vol. 29, no. 15, SUPPL. 1, 20 May 2011 (2011-05-20), page TPS190, XP008166220, ISSN: 0732-183X

Dana E. Rathkopf ET AL: "A phase I study of the androgen signaling inhibitor ARN-509 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).", J. Clin. Oncol. 30, Suppl. Abstr. 4548, 30 May 2012 (2012-05-30), XP055092165, Retrieved from the Internet: URL:http://jco.ascopubs.org/gca?gca=ascmtg%3B30%2F15_suppl%2F4548&allch=citmgr&submit=Go [retrieved on 2013-12-09]

TRAN CHRIS ET AL: "Development of a Second -Generation Antiandrogen for Treatment of Advanced Prostate Cancer", SCIENCE (WASHINGTON D C), vol. 324, no. 5928, May 2009 (2009-05), pages 787-790, XP002696684, ISSN: 0036 -8075

KLIMENT JAN: "Re: Salvage Therapy With Bicalutamide 150 mg in Nonmetastatic Castration resistant Prostate Cancer", EUROPEAN UROLOGY, vol. 59, no. 6, June 2011 (2011-06), pages 1066-1067, XP055090937, ISSN: 0302-2838

ALVIN Y. LIU ET AL: "Lineage relationship between LNCaP and LNCaP-derived prostate cancer cell lines", PROSTATE., vol. 60, no. 2, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 98-108, XP055439461, US ISSN: 0270-4137, DOI: 10.1002/pros.20031

FDA ODAC Briefing Document September 14, 2011 Issues concerning the development of products for the treatment of patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer.

HEATH ELISABETH I ET AL: "A phase I dose-escalation study of oral BR-DIM (BioResponse 3,3 '-Diindolylmethane) in castrate-resistant, non-metastatic prostate cancer", AMERICAN JOURNAL OF TRANSLATIONAL RESEARCH, vol. 2, no. 4, 2010, pages 402-411, XP008166075, ISSN: 1943-8141

MATTHEW R. SMITH ET AL: "Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, - NEJM -, vol. 378, no. 15, 12 April 2018 (2018-04-12), pages 1408-1418, XP055492046, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1715546

CLEGG NICOLA J ET AL: "ARN-509: A Novel Antiandrogen for Prostate Cancer Treatment", CANCER RESEARCH, vol. 72, no. 6, March 2012 (2012-03), pages 1494-1503, XP008166073, ISSN: 0008-5472

REAGAN-SHAW S ET AL: "Dose translation from animal to human studies revisited", FASEB JOURNAL, FED. OF AMERICAN SOC. FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, US, vol. 22, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 659-661, XP007916336, ISSN: 0892-6638

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. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av ikke-metastatisk kastrasjons-resistent prostatakraft i en menneskemann, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter å
5 administrere nevnte anti-androgene middel til en menneskemann med en ikke-metastatisk kastrasjons-resistent prostatakraft, hvor det anti-androgene middel er 4-[7-(6-cyano-5-trifluormetylpyridin-3-yl)8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspiro[3,4]okt-5-yl]2-fluor-N-metylbenzamid, hvor nevnte fremgangsmåte ytterligere omfatter å opprettholde kastrat-nivåer av testosteron ved å ko-administrere en gonadotropin-
10 frigjørende hormon (GnRH)-agonist eller antagonist eller ved orchiektomi og hvor behandlingen gir en PSA90 ved 3 måneder, en PSA50 ved 6 måneder og/eller en PSA90 ved 6 måneder.
2. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse
15 ifølge krav 1, hvor behandlingen gir en PSA90 ved 3 måneder.
3. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor behandlingen gir en PSA50 ved 6 måneder.
- 20 4. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor behandlingen gir en PSA90 ved 6 måneder.
5. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse
25 ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor PSA90 ved 3 måneder, PSA50 ved 6 måneder og/eller PSA90 ved 6 måneder er som sammenlignet med placebo.
6. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse
30 ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den ikke-metastatiske kastrasjons-resistente prostatakraft er en høy-risiko ikke-metastatisk kastrasjons-resistent prostatakraft.
7. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse
35 ifølge krav 6, hvor menneskemannen med en høy-risiko ikke-metastatisk kastrasjons-resistent prostatakraft har en prostata-spesifikk antigen-doblingstid (PSADT) som er mindre eller lik 10 måneder.

8. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor 4-[7-(6-cyano-5-trifluormetylpyridin-3-yl)8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspiro[3,4]okt-5-yl]2-fluor-N-metylbenzamidet administreres daglig menneskemannen.
- 5
9. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor 4-[7-(6-cyano-5-trifluormetylpyridin-3-yl)8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspiro[3,4]okt-5-yl]2-fluor-N-metylbenzamidet administreres oralt til menneskemannen.
- 10
10. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor 4-[7-(6-cyano-5-trifluormetylpyridin-3-yl)8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspiro[3,4]okt-5-yl]2-fluor-N-metylbenzamidet administreres oralt til menneskemannen ved en dose på
- 15 (a) 30 mg per dag til 480 mg per dag eller
- (b) 180 mg per dag til 480 mg per dag.
11. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor 4-[7-(6-cyano-5-trifluormetylpyridin-3-yl)8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspiro[3,4]okt-5-yl]2-fluor-N-
- 20 metylbenzamidet (ARN-509) administreres oralt til menneskemannen ved en dose på
- (a) 30 mg per dag;
- (b) 90 mg per dag;
- (c) 120 mg per dag;
- 25 (d) 180 mg per dag;
- (e) 240 mg per dag;
- (f) 300 mg per dag;
- (g) 390 mg per dag eller

(h) 480 mg per dag.

12. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor 4-[7-(6-cyano-5-trifluormetylpyridin-3-yl)8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspiro[3,4]okt-5-yl]2-fluor-N-metylbenzamidet administreres oralt til menneskemannen ved en dose på 240 mg per dag.

13. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor 4-[7-(6-cyano-5-trifluormetylpyridin-3-yl)8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspiro[3,4]okt-5-yl]2-fluor-N-metylbenzamidet administreres oralt til menneskemannen i et kontinuerlig daglig doserings-skjema.

14. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor GnRH-agonisten er leuprolid, buserelin, nafarelin, histrelin, goserelin eller deslorelin.

15. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse ifølge krav 14, hvor GnRH-agonisten er leuprolid.

20

16. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse ifølge krav 14, hvor GnRH-agonisten er buserelin.

17. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse ifølge krav 14, hvor GnRH-agonisten er nafarelin.

25

18. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse ifølge krav 14, hvor GnRH-agonisten er histrelin.

19. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse ifølge krav 14, hvor GnRH-agonisten er goserelin.

30

20. Terapeutisk effektiv mengde av et anti-androgent middel for anvendelse ifølge krav 14, hvor GnRH-agonisten er deslorelin.

35