



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3518932 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.03.17
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.11.13
(86)	European Application Nr.	17823017.3
(86)	European Filing Date	2017.09.29
(87)	The European Application's Publication Date	2019.08.07
(30)	Priority	2016.09.30, US, 201662402004 P 2016.09.30, US, 201662402150 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
	Designated Validation States:	MA ; MD
(73)	Proprietor	Sumitomo Pharma Switzerland GmbH, Aeschengraben 27 Floor 22, 4051 Basel, Sveits Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan
(72)	Inventor	RAJASEKHAR, Vijaykumar Reddy, 20200 Quail Hollow Road, Apple Valley California, 92308, USA JOHNSON, Brendan Mark, 2017 Markham Drive, Chapel Hill North Carolina 27514, USA MACLEAN, David B., 9 Stimpson Street, Middletown Rhode Island 02842, USA SEELY, Lynn, 537 Occidental Avenue, San Mateo California 94402, USA MUDD, Paul, N., 302 Beacon Falls Court, Cary North Carolina 27519, USA FAESSEL, Hélène M., Cambridge, MA 02142, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **TREATMENT OF PROSTATE CANCER**

(56) References
Cited: CA-A1- 2 978 223
ANONYMOUS: "NCT02083185 on 2016_06_02: ClinicalTrials.gov Archive", 2 June 2016 (2016-06-02), XP055459572, Retrieved from the Internet
<URL:https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02083185/2016_06_02> [retrieved on 20180315]
DAVID B. MACLEAN ET AL: "Medical Castration Using the Investigational Oral GnRH
Antagonist TAK-385 (Relugolix): Phase 1 Study in Healthy Males", JOURNAL OF CLINICAL

ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, vol. 100, no. 12, 1 December 2015 (2015-12-01), US, pages 4579 - 4587, XP055459555, ISSN: 0021-972X, DOI: 10.1210/jc.2015-2770

SAAD FRED ET AL: "Second interim analysis (IA2) results from a phase II trial of TAK-385, an oral GnRH antagonist, in prostate cancer patients (pts). | Journal of Clinical Oncology", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, 10 January 2016 (2016-01-10), XP055778964, Retrieved from the Internet
 <URL:https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2016.34.2_suppl.200> [retrieved on 20210223]

NAKATA DAISUKE ET AL: "Suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis by TAK-385 (relugolix), a novel, investigational, orally active, small molecule gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist: Studies in human GnRH receptor knock", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 723, 11 December 2013 (2013-12-11), pages 167 - 174, XP028607987, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2013.12.001

N SHORE ET AL: "S474 Abstracts 2502 ORAL TAK-385, an oral GnRH antagonist: efficacy and safety results from a randomized phase 2 trial in prostate cancer patients (pts)", 1 September 2015 (2015-09-01), XP055459562, Retrieved from the Internet
 <URL:http://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(16)31324-7/pdf> [retrieved on 20180315]

ANONYMOUS: "History of Changes for Study: NCT02135445 - Safety and Efficacy of TAK-385 for Patients With Localized Prostate Cancer", 1 March 2017 (2017-03-01), Retrieved from the Internet
 <URL:https://www.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02135445?V_8=View#StudyPageTop> [retrieved on 20210223]

SHORE NEAL D ET AL: "PD28-01 TESTOSTERONE LOWERING, PSA RESPONSE AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ADVANCED HORMONE SENSITIVE PROSTATE CANCER RECEIVING TAK-385, AN ORAL GNRH ANTAGONIST: PHASE 2 INTERIM ANALYSIS", JOURNAL OF UROLOGY, vol. 195, no. 4, 8 May 2016 (2016-05-08), XP029476663, ISSN: 0022-5347, DOI: 10.1016/J.JURO.2016.02.388

ANONYMOUS: "Bioavailability and Effect of Food on TAK-385 Tablet Formulations in Healthy Participants - Study Results - ClinicalTrials.gov", 25 July 2016 (2016-07-25), XP055459565, Retrieved from the Internet
 <URL:https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02396147?term=relugolix&rank=9> [retrieved on 20180315]

ANONYMOUS: "NCT02135445 on 2016_06_02: ClinicalTrials.gov Archive", 2 June 2016 (2016-06-02), XP055459576, Retrieved from the Internet
 <URL:https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02135445/2016_06_02> [retrieved on 20180315]

KAZUHIRO MIWA ET AL: "Discovery of 1-{4-[1-(2,6-Difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]phenyl}-3-methoxyurea (TAK-385) as a Potent, Orally Active, Non-Peptide Antagonist of the Human Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 14, 28 July 2011 (2011-07-28), pages 4998 - 5012, XP055012890, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm200216q

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 forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle
prostatakraft i et individ med behov for det, hvor forbindelsen er N-(4-(1-(2,6-
5 difluorbenzyl)-5-((dimetylamino)metyl)-3-(6-metoksy-3-pyridaziny)-2,4-diokso-
1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yl)fenyl)-N'-metoksyurea eller et
farmasøytisk akseptabelt salt derav, og fremgangsmåten omfatter:
å administrere til individet en oral belastningsdoseformulering som
omfatter 360 mg av forbindelsen, eller en tilsvarende mengde av et
10 farmasøytisk akseptabelt salt derav, én gang på dag 1 av behandlings-
perioden; og
å administrere til individet en oral vedlikeholdsdoseformulering som
omfatter 120 mg av forbindelsen, eller en tilsvarende mengde av et
farmasøytisk akseptabelt salt derav, én gang daglig med start på dag 2 av
15 behandlingsperioden.
2. Forbindelsen for anvendelse i henhold til krav 1, hvor fremgangsmåten
videre omfatter å suspendere administrering av den orale formuleringen i en
suspensjonsperiode for å tillate en økning av serumtestosteronnivåer.
20
3. Forbindelsen for anvendelse i henhold til krav 2, hvor individets serum-
testosteronnivå øker til mer enn rundt 55 ng/dl innen 30 dager etter begynnelsen
av suspensjonsperioden.
- 25 4. Forbindelsen for anvendelse i henhold til krav 2 eller krav 3, hvor individets
serumtestosteronnivå øker til mer enn rundt 280 ng/dl innen 85 dager etter
begynnelsen av suspensjonsperioden.
5. Forbindelsen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 2 til 4,
30 hvor administrering blir suspendert etter 24 påfølgende uker av behandling,
fortrinnsvis etter minst 36 påfølgende uker av behandling, mer foretrukket etter
minst 52 påfølgende uker av behandling.
6. Forbindelsen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 2 til 5,
35 hvor individet har behov for en økning i serumtestosteronnivåer på grunn av en

interkurrent sykdom, som mottar strålebehandling, er sengeliggende, som har fått en skade, som har en kirurgisk prosedyre eller annen invasiv prosedyre, eller et ønske om en periode med gjenopprettet seksuell funksjon.

- 5 **7.** Forbindelsen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 6, hvor etter administrering av vedlikeholdsdosen i 48 påfølgende uker, et medisinsk kastrasjonsnivå på mindre enn eller lik med 50 ng/dl (1,73 nmol/l) serum-testosteron blir oppnådd ved begynnelsen av uke 5 og blir opprettholdt til slutten av uke 48.

10

- 8.** En forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for å undertrykke ett eller flere kjønnshormoner i et individ som har hormonavhengig prostatakraft, hvor forbindelsen er N-(4-(1-(2,6- difluorbenzyl)-5-((dimetylamino)metyl)-3-(6-met-
15 oksy-3-pyridaziny)-2,4-dio-1,2,3,4-tetrahydrotieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-
fenyl)-N'-metoksyurea, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor fremgangsmåten omfatter:

20

 å administrere til individet én gang daglig i minst én dag for en første behandlingsperiode, en oral belastningsdoseformulering som har 360 mg av forbindelsen, eller en tilsvarende mengde av et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og

 å administrere til individet én gang daglig i 24 påfølgende uker eller mer for en andre behandlingsperiode, en oral vedlikeholdsdoseformulering som har 120 mg av forbindelsen, eller en tilsvarende mengde av det farmasøytisk akseptable saltet derav.

25

- 9.** Forbindelsen for anvendelse i henhold til krav 8, hvor kjønnshormonet er FSH.

30

- 10.** Forbindelsen for anvendelse i henhold til krav 8 eller krav 9, hvor etter administrering av den orale belastningsdoseformuleringen én gang daglig i 1-3 dager ved begynnelsen av behandlingen, og én gang daglig administrering av den orale vedlikeholdsdoseformuleringen som starter på dagen etter å administrere den siste dosen av den orale belastningsdoseformuleringen, dyptgripende kastrasjonsnivåer på mindre enn eller lik med 20 ng/dl (1,73 nmol/l)

serumtestosteron blir oppnådd innen 24 til 48 timer etter å begynne administrering og opprettholdes inntil slutten av administreringen.

- 11.** Forbindelsen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 10, hvor fremgangsmåten videre omfatter å administrere enzalutamid.