

TRADUZIONE DEL BREVETTO EUROPEO N° 2392329

Depositato il 01.06.2011

A nome: Telik, Inc.

di nazionalità: statunitense

a: Palo Alto (USA)

dal titolo: COMPOSIZIONI PER USO NEL TRATTAMENTO DI  
SINDROMI MIELODISPLASTICHE

DESCRIZIONE

Campo dell'invenzione

L'invenzione si riferisce a composizioni per l'uso nel trattamento della sindrome mielodisplastica.

Fondamento dell'invenzione

Sindrome mielodisplastica (MDS) si riferisce a un gruppo eterogeneo di disturbi ematopoietici clonali di una cellula staminale caratterizzati da ematopoiesi (produzione di cellule ematiche) inefficace che coinvolge una o più linee cellulari (i globuli rossi, i globuli bianchi o le piastrine) e un rischio variabile di trasformazione in leucemia mieloide acuta (AML). Questa sindrome diventa più comune con l'invecchiamento. Si stima che la MDS colpisca approssimativamente 300.000 persone in tutto il mondo. Secondo la American Cancer Society, ogni anno vengono diagnosticati da 10.000 a 20.000 nuovi casi di MDS

solamente negli Stati Uniti. I tassi di sopravvivenza usando la terapia attuale variano da 6 mesi a 6 anni con pazienti che spesso richiedono emotrasfusione per gestire la loro malattia.

Attualmente, vi sono tre farmaci approvati per trattare la MDS dalla U.S. Food and Drug Administration (FDA).

La Lenalidomide è indicata per il trattamento di pazienti con MDS dipendenti da trasfusione con del(5q) e malattia a basso rischio mentre azacitidina e decitabina sono approvate per tutte le categorie. Con l'eccezione dei pazienti con del(5q), il tasso di risposta è approssimativamente del 50%, evidenziando la necessità di sperimentazioni cliniche di nuovi agenti.

Ezatiostat e i suoi sali sono illustrati nel brevetto US n. 5,763,570. Ezatiostat ha il nome chimico IUPAC di etil (2S)-2-ammino-5-[[ (2R)-3-benzilsolfanil-1-[[ (1R)-2-etossi-2-osso-1-fenilettil]ammino]-1-ossopropan-2-il]ammino]-5-ossopentanoato.

Un esempio di un sale di ezatiostat è il sale di idrocloruro, ezatiostat cloridrato (USAN), che ha il peso molecolare di 566,1, il nome commerciale di Telintra®, e il numero di registro CAS 286942-97-0. La domanda di brevetto U.S. n. 13/041,136, depositata il 4 marzo 2011, descrive non solvatati e polimorfi di ezatiostat cloridrato.

Ezatiostat cloridrato è stato valutato per il trattamento della MDS, in uno studio di Fase I-IIa usando una formulazione liposomiale (brevetto US n. 7,029,695), come reso noto al meeting annuale del 2005 della Società americana di ematologia (Riassunto #2250) e da Raza et al. in *Journal of Hematology & Oncology*, 2:20 (pubblicato in linea in data 13 maggio 2009); e in uno studio di Fase I usando una formulazione in compressa, come reso noto al meeting annuale del 2007 della Società americana di ematologia (Riassunto #1454) e da Raza et al. in *Blood*, 113:6533-6540 (pre-pubblicazione in linea in data 27 aprile 2009), e in un caso con singolo paziente reso noto da Quddus et al. in *Journal of Hematology & Oncology*, 3:16 (pubblicato in linea in data 23 aprile 2010).

#### Sommario dell'invenzione

L'invenzione si riferisce alla risultanza del problema che i pazienti affetti da una sindrome mielodisplastica che sono stati trattati con un inibitore della DNA metiltransferasi non rispondono al trattamento con ezatiostat cloridrato. L'invenzione si basa inoltre sulla sorprendente risultanza che il tasso di risposta all'ezatiostat cloridrato viene aumentato nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento con lenalidomide prima della somministrazione di ezatiostat cloridrato.

Di conseguenza, in un aspetto, l'invenzione è rivolta a una composizione comprendente ezatiostat o un relativo sale per l'uso nel trattamento di una sindrome mielodisplastica in un paziente che è stato trattato con un inibitore della DNA metiltransferasi, in cui lenalidomide viene somministrata a detto paziente prima della e/o simultaneamente alla somministrazione di detta composizione.

In alcune forme di realizzazione, ezatiostat o un relativo sale viene somministrato mediante un regime di dosaggio descritto nella domanda di brevetto U.S. n. 13/108,752, intitolata "COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME", depositata il 16 maggio 2011 con il numero di protocollo 056274-4301, e che rivendica la priorità rispetto alla domanda provvisoria US n. 61/352.371, depositata in data 7 giugno 2010. Per esempio, ezatiostat o un relativo sale può essere somministrato in cicli di 2 grammi/giorno per via orale per 3 settimane sì/1 settimana no, o cicli di 3 grammi/giorno per via orale per 2 settimane sì/1 settimana no. È altresì possibile usare dosi equivalenti di ezatiostat per lo stesso ezatiostat o per altri sali di ezatiostat, o per altre vie di somministrazione.

In una forma di realizzazione, ezatiostat o un relativo

sale può essere somministrato come formulazione in compresse. Tale formulazione in compresse è descritta nella domanda di brevetto U.S. n. 13/075,116, depositata in data 29 marzo 2011, intitolata "TABLET FORMULATION OF EZATIOSTAT".

In un altro aspetto, l'invenzione fornisce una composizione per trattare una sindrome mielodisplastica in un paziente che è stato trattato con un inibitore della DNA metiltransferasi, la quale composizione comprende lenalidomide, ezatiostat o un relativo sale, e facoltativamente un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione fornisce un kit di parti per trattare una sindrome mielodisplastica in un paziente che è stata trattato con un inibitore della DNA metiltransferasi, il quale kit comprende una prima composizione comprendente lenalidomide e una seconda composizione comprendente ezatiostat o un relativo sale.

Queste e altre forme di realizzazione dell'invenzione sono ulteriormente descritte nel testo che segue.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Prima di descrivere l'invenzione in maggiore dettaglio, saranno preventivamente definiti i seguenti termini.

Sarà chiaro che l'invenzione non è limitata alle forme

di realizzazione specifiche descritte, e come tale può indubbiamente variare. Occorre altresì comprendere che la terminologia usata nella presente è soltanto al fine di descrivere le specifiche forme di realizzazione, e non è destinata ad essere limitativa, poiché l'ambito della presente invenzione sarà limitato soltanto dalle rivendicazioni allegate.

Occorre notare che, come usato nella presente e nelle rivendicazioni allegate, le forme singolari "uno, un, una", e "il/la/lo" includono i riferimenti plurali se il contesto non impone chiaramente in modo diverso. Pertanto, per esempio, il riferimento a "un inibitore della DNA metiltransferasi" include una pluralità di inibitori della DNA metiltransferasi (DMTI).

#### 1. Definizioni

Se non definito diversamente, tutti i termini tecnici e scientifici usati nella presente hanno un significato identico a quello comunemente inteso da una persona mediamente esperta nella tecnica alla quale appartiene questa invenzione. Come usati nella presente i seguenti termini hanno i seguenti significati.

Il termine "comprendente" o "comprende" indica che le composizioni e gli usi includono gli elementi elencati, ma non ne escludono altri. "Consistente essenzialmente in" quando usato per definire composizioni e usi,

indicherà l'esclusione di altri elementi con un qualsiasi significato essenziale rispetto alla combinazione per il fine dichiarato. Pertanto, una composizione consistente essenzialmente negli elementi come definito nella presente non potrà escludere altri materiali o fasi che non influenzano materialmente l'una o più caratteristiche di base o innovative dell'invenzione rivendicata. "Consistente in" indica escludere molto più degli elementi in traccia di altri ingredienti e fasi del metodo sostanziali. Le forme di realizzazione definite da ciascuno di questi termini di transizione rientrano nell'ambito dell'invenzione.

Il termine "circa" quando usato prima di una designazione numerica, per esempio, temperatura, tempo, quantità, e concentrazione, inclusi gli intervalli, indica approssimazioni che possono variare di ( + ) o ( - ) il 15%, il 10%, il 5% o l'1%.

"Lenalidomide" (Revlimid®, altresì nota come Revamid nel Regno Unito) è un agente immunomodulatorio con proprietà antiangiogeniche e antineoplastiche. Ha il nome chimico di 3-(4-ammino-1-ossoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-dione o 1-osso-2-(2,6-diossopiperidin-3-il)-4-amminoisoindolina o 3-(7-ammino-3-osso-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-dione, e numero di registro CAS 191732-72-6. Lenalidomide è

indicata per il trattamento di pazienti MDS dipendenti da trasfusione a causa della MDS a rischio basso o intermedio-1 associata all'anomalia citogenetica da delezione 5q. Lenalidomide è disponibile in capsule da 5 milligrammi (mg), 10 mg, 15 mg e 25 mg per somministrazione orale.

L'espressione "quantità terapeuticamente efficace" si riferisce alla quantità di lenalidomide o ezatiostat o di un relativo sale che rappresenta una quantità sufficiente per effettuare il trattamento, come definito nella presente, quando somministrata a un soggetto bisognoso di tale trattamento. In una forma di realizzazione, la quantità terapeuticamente efficace sarà fino a 3,5 grammi (g) di ezatiostat o un relativo sale somministrati al giorno. Preferibilmente, ezatiostat o un relativo sale viene somministrato in una quantità di 2 grammi al giorno e, più preferibilmente, viene somministrato due volte al giorno in dosi uguali da 1 grammo. Tale quantità terapeuticamente efficace è particolarmente rilevante quando il regime di trattamento è destinato a 3 settimane di somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale seguite da una settimana senza somministrazione del farmaco. In un'altra forma di realizzazione, la quantità terapeuticamente efficace

sarà fino a 3 grammi di ezatiostat o di un relativo sale somministrati in una dose singola, o in 2 dosi giornaliere uguali fino a un massimo di 1,5 grammi. Tale quantità terapeuticamente efficace è particolarmente rilevante quando il regime di trattamento è destinato a 2 settimane di somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale seguite da una settimana senza somministrazione del farmaco. Preferibilmente, il regime di dosaggio impiega 2 grammi di ezatiostat o un relativo sale somministrato in una quantità di dosi da 1 grammo due volte al giorno con somministrazione continua o con somministrazione per 3 settimane seguite da un settimana senza somministrazione del farmaco.

In una forma di realizzazione preferita, la quantità terapeuticamente efficace fornirà risultati efficaci almeno circa nel 10% della popolazione trattata, e preferibilmente almeno circa nel 15%.

Come usato nella presente, il termine "trattamento" o "trattare" indica un qualsiasi trattamento della MDS in un paziente che produce uno o più di quanto segue:

- inibire la MDS, ossia, arrestare o sopprimere lo sviluppo dei sintomi (per esempio, necessità di una trasfusione ematica, conta delle emazie anormale, e similari); e/o

- alleviare la MDS, ossia, indurre la regressione dei sintomi.

Come usato nella presente, il termine "paziente" si riferisce a mammiferi e include esseri umani e mammiferi non umani.

## 2. Composizione

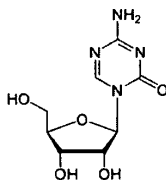
In un aspetto, l'invenzione è rivolta a una composizione per l'uso nel trattamento di una sindrome mielodisplastica (MDS) in un paziente MDS che è stato trattato con un inibitore della DNA metiltransferasi (DMTI).

I DMTI, altresì noti come agenti demetilanti, sono una classe di agenti che inibiscono la metilazione del DNA tramite l'inibizione dell'attività DNA metiltransferasica. La metilazione di DNA rappresenta un meccanismo principale che regola l'espressione genica nelle cellule. Quando vi è un aumento nella metilazione del DNA ciò può comportare il blocco dell'attività dei "geni soppressori" che regolano la divisione e la crescita cellulari.

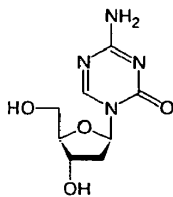
Esempi di DMTI includono analoghi del nucleoside deossicitidina, come azacitidina (5-azacitidina), decitabina (5-aza-2'-deossicitidina), 1- $\beta$ -d-arabinofuranosil-5-azacitosina e diidro-5-azacitidina; e un oligodeossinucleotide antisenso, come MG98 (da MGI

Pharma, Inc.), che è indirizzato contro la regione 3' non traslata dell'mRNA dell'enzima DNA metiltransferasi-1 ed è ora in studio clinico. Altri DMTI sono descritti in Lyko F e Brown R., J. Natl. Cancer Inst., 2005; 97(20):1498-506.

5-Azacitidina (o azacitidina (INN), Vidaza®, numero di registro CAS 320-67-2), è un analogo di citidina e ha la formula:

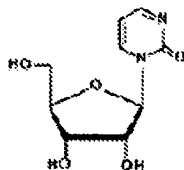


Decitabina (o 5-aza-2'-deossicitidina, Dacogen®, numero di registro CAS 2353-33-5), è un analogo del nucleoside citosinico (citidina) e il deossi derivato dell'azacitidina, che ha la formula:



Entrambe azacitidina e decitabina vengono usate nel trattamento della sindrome mielodisplastica.

Zebularina (numero di registro CAS 3690-10-6) è un altro DMTI, che ha la formula:



I DMTI causano molti effetti collaterali, inclusi, in via non limitativa: conte delle emazie ridotte (in cui i globuli bianchi, i globuli rossi e le piastrine possono temporaneamente diminuire, il che può mettere il paziente a rischio aumentato di infezione, anemia e/o emorragia, e può aumentare la necessità di trasfusioni di sangue o piastrine), affaticamento, febbre, nausea, tosse, petecchie (che possono presentarsi con una conta piastrinica ridotta), costipazione, diarrea, iperglicemia, cefalea, difficoltà ad addormentarsi, gonfiore, albumina bassa, magnesio basso, brividi, potassio basso, lividi, esantema, sodio basso, vertigini, dolori generalizzati, mormorio cardiaco, scarso appetito, gola infiammata, dolore addominale, livello ematico elevato di bilirubina, potassio alto, piaghe alla bocca, sonnolenza, analisi ematiche della funzione epatica anormali, confusione, ansia, prurito, e bruciore di stomaco.

A causa di questi effetti collaterali, alcuni pazienti che assumono un DMTI preferirebbero passare a un'altra terapia, alcuni di questi pazienti non possono continuare la terapia con il DMTI e devono passare a un altro agente per trattare la MDS. È altresì desiderabile per pazienti che non rispondono o che

rispondono in maniera insoddisfacente a un DMTI passare a un'altra terapia per la MDS. Altri pazienti affetti da MDS a cui è stato somministrato un DMTI per trattare un tumore, possono necessitare una terapia per la MDS diversa da un DMTI. Tuttavia, è stato inaspettatamente trovato in una sperimentazione clinica che ezatiostat cloridrato, un potenziale agente per la MDS, non presenta efficacia nei pazienti che avevano avuto precedentemente una esposizione a un trattamento con un DMTI. Come mostrato nella Tabella 2, nessuno dei pazienti valutabili nello studio che era stato esposto ad almeno un DMTI prima della somministrazione di ezatiostat cloridrato ha risposto a ezatiostat cloridrato, mentre il tasso di risposta a ezatiostat cloridrato nei pazienti senza precedente esposizione al trattamento con DMTI è circa del 22%. Tali risultati limitano la scelta del paziente nella selezione di una terapia alternativa per sostituire il DMTI.

Questo problema inatteso può essere risolto dalla sorprendente risultanza che la somministrazione di lenalidomide prima della e/o simultaneamente alla somministrazione di ezatiostat cloridrato in pazienti affetti da MDS precedentemente esposti a un DMTI può mantenere l'effetto terapeutico dell'ezatiostat cloridrato nel trattamento della MDS. Come mostrato

nella Tabella 2, il tasso di risposta all'ezatiostat cloridrato recupera a circa il 20% nei pazienti che sono stati trattati sia con lenalidomide sia con un DMTI prima della somministrazione di ezatiostat cloridrato.

Di conseguenza, in un aspetto, l'invenzione è rivolta a una composizione comprendente ezatiostat o un relativo sale per l'uso nel trattamento di una sindrome mielodisplastica in un paziente che è stato trattato con un inibitore della DNA metiltransferasi, in cui lenalidomide viene somministrata a detto paziente prima della e/o simultaneamente alla somministrazione di detta composizione.

In alcune forme di realizzazione, il paziente è stato trattato con almeno un dosaggio di un DMTI. In alcune forme di realizzazione, il paziente è stato trattato con il DMTI per almeno 2 giorni, 3 giorni, 4 giorni, 5 giorni, o 6 giorni. In alcune forme di realizzazione, il paziente è stato trattato con il DMTI per almeno una settimana, due settimane o tre settimane. In alcune forme di realizzazione, il paziente ha completato almeno 1, 2, 3, 4, 5, o 6 cicli di trattamento. In alcune forme di realizzazione, il trattamento con DMTI avviene immediatamente prima della somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale. Come usato nella

presente "immediatamente" indica che l'ultimo dosaggio di DMTI viene somministrato non più di circa un giorno prima della prima somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale. In alcune forme di realizzazione, il trattamento con DMTI avviene meno di una 1 settimana prima della somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale. In alcune forme di realizzazione, il trattamento con DMTI avviene meno di un 1 mese prima della somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale. In alcune forme di realizzazione, il trattamento con DMTI avviene meno di 2 mesi, 6 mesi, o 12 mesi prima della somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale.

In alcune forme di realizzazione, il paziente necessita di un trattamento concomitante con DMTI ed ezatiostat o un relativo sale.

In alcune forme di realizzazione, lenalidomide viene somministrata prima della somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale. Un programma di trattamento tipico con lenalidomide prevede un ciclo di 28 giorni, durante il quale lenalidomide viene somministrata una volta al giorno ogni giorno per 21 giorni (3 settimane) seguiti da una interruzione di 7 giorni (1 settimana) in cui lenalidomide non viene somministrata. Questo ciclo di 28 giorni può essere

ripetuto per una durata massima di 6 mesi. Le capsule di lenalidomide hanno quattro dosaggi differenti: 5 mg, 10 mg, 15 mg, e 25 mg.

In alcune forme di realizzazione, il paziente viene trattato con almeno un dosaggio di lenalidomide prima della somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale. In alcune forme di realizzazione, il paziente viene trattato con lenalidomide per almeno 2 giorni, 3 giorni, 4 giorni, 5 giorni, o 6 giorni prima della somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale. In alcune forme di realizzazione, il paziente viene trattato con lenalidomide per almeno una settimana, due settimane o tre settimane prima della somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale. In alcune forme di realizzazione, il paziente viene trattato con lenalidomide per 1, 2, 3, 4, 5, o 6 cicli di trattamento prima della somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale. In alcune forme di realizzazione, il paziente viene trattato con il regime di trattamento completo di 6 mesi di lenalidomide prima della somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale.

In alcune forme di realizzazione, al paziente vengono somministrati simultaneamente lenalidomide e ezatiostat o un relativo sale. In questi casi, il paziente può

essere trattato o meno con lenalidomide prima della somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale. Quando il paziente è soggetto a trattamento precedente con lenalidomide, il trattamento con lenalidomide può continuare con la somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale a dosaggio e/o frequenza identici, o a dosaggio e/o frequenza ridotti, oppure il trattamento con lenalidomide può essere interrotto completamente. Quando somministrati simultaneamente, lenalidomide e ezatiostat o un relativo sale possono essere somministrati in un qualsiasi modo in cui gli effetti farmacologici di entrambi si manifestino nel paziente allo stesso tempo. Pertanto, la somministrazione contemporanea di lenalidomide e ezatiostat o di un relativo sale non richiede che per i due agenti debbano essere usate una singola composizione farmaceutica, la stessa formulazione farmaceutica, o la stessa via di somministrazione. I due agenti non devono essere somministrati allo stesso tempo o per periodi di tempo simili. Quando somministrati mediante la stessa formulazione farmaceutica e la stessa via di somministrazione, sostanzialmente nello stesso momento, si potrà procedere mediante la somministrazione di entrambi i principi attivi contemporaneamente in una nuova formulazione farmaceutica singola secondo la

presente invenzione. È chiaro che in aggiunta a quanto detto sopra, l'invenzione contempla che una somministrazione contemporanea possa essere rispettivamente la somministrazione di una prima e di una seconda composizione farmaceutica comprendente lenalidomide e ezatiostat o un relativo sale. Il termine "contemporaneo" include sia la somministrazione simultanea come pure la somministrazione sequenziale in cui ciascun farmaco viene somministrato separatamente in una modalità che fornisce livelli sierici di entrambi farmaci nel paziente allo stesso tempo.

In alcune forme di realizzazione dell'invenzione, quando somministrata simultaneamente con l'ezatiostat o un relativo sale, la lenalidomide viene somministrata nel tipico ciclo di 28 giorni come descritto sopra e può essere fornita in una qualsiasi forza di dosaggio.

In alcune forme di realizzazione, la lenalidomide viene somministrata a un dosaggio e a una frequenza ridotti, per esempio, la lenalidomide può essere somministrata una volta al giorno, un giorno sì e uno no, una volta ogni 3, 4, 5, o 6 giorni. Oppure può essere somministrata una volta alla settimana o può essere sospesa mentre il trattamento con ezatiostat o un relativo sale continua.

In alcune forme di realizzazione, la prima esposizione

del paziente a DMTI avviene prima della somministrazione di lenalidomide al paziente. In alcune forme di realizzazione, la prima esposizione del paziente a DMTI avviene dopo la somministrazione di lenalidomide al paziente. In alcune forme di realizzazione, la prima esposizione del paziente a DMTI avviene contemporaneamente con la somministrazione di lenalidomide al paziente.

In alcune forme di realizzazione dell'invenzione, ezatiostat o un relativo sale, per esempio, ezatiostat cloridrato, viene somministrato mediante un regime di dosaggio descritto nella domanda di brevetto U.S. n. 13/108,752, intitolata "COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING MYELODYSPLASTIC SYNDROME", depositata in data 16 maggio 2011 con il numero di protocollo 056274-4301. Tipicamente, ezatiostat o un relativo sale viene somministrato in una quantità terapeuticamente efficace. In alcune forme di realizzazione dell'invenzione, ezatiostat o un relativo sale viene somministrato fino a circa 3,5 grammi al giorno di ezatiostat cloridrato, o una quantità equivalente (in termini di contenuto di ezatiostat) di ezatiostat di per sé o di un altro sale di ezatiostat. In una forma di realizzazione preferita, il dosaggio di ezatiostat o di un relativo sale è una quantità terapeuticamente

efficace fino a un massimo di circa 1,5 grammi somministrata due volte al giorno (b.i.d.).

In alcune forme di realizzazione, ezatiostat o un relativo sale viene somministrato una volta al giorno per almeno 2 settimane. In alcune forme di realizzazione, ezatiostat o un relativo sale viene somministrato una volta al giorno per almeno 3 settimane.

In una forma di realizzazione dell'invenzione, ezatiostat o un relativo sale viene somministrato in dosaggio da 1 grammo due volte al giorno per tre settimane seguite da un'interruzione di una settimana in cui non viene somministrato ezatiostat o un relativo sale. Dopo l'interruzione, il regime può essere ripetuto come necessario. Questo regime può essere indicato come "regime di tre settimane".

In un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, ezatiostat o un relativo sale viene somministrato in dosaggi da 1,5 grammi due volte al giorno per due settimane seguite da un'interruzione di una settimana in cui ezatiostat o un relativo sale non viene somministrato. Dopo l'interruzione, il regime può essere ripetuto come necessario. Questo regime può essere indicato come "regime di due settimane".

In un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, il

paziente viene trattato in modo continuo con una quantità terapeuticamente efficace di ezatiostat o di un relativo sale fino a un massimo di 3 grammi al giorno preferibilmente somministrati in dosaggi fino a 1,5 grammi due volte al giorno. In questa forma di realizzazione, ezatiostat o un relativo sale possono essere somministrati a condizione che il paziente necessiti e tolleri tale trattamento. Viene contemplato che in questa forma di realizzazione, la quantità terapeuticamente efficace di ezatiostat o un relativo sale possa essere inferiore o superiore di quella quando vi è un'interruzione nel regime di trattamento. Questo regime può essere indicato come "regime continuo".

Sebbene sia preferita la somministrazione due volte al giorno, viene contemplato che possa essere impiegata la somministrazione una volta al giorno o la somministrazione 3 volte al giorno. Nel primo caso, la somministrazione una volta al giorno aiuta la tolleranza del paziente; mentre in quest'ultimo caso, possono essere usate compresse più piccole per quei pazienti che hanno difficoltà nella deglutizione di compresse più grandi. La quantità di farmaco somministrata potrà essere regolata in modo che il totale del farmaco somministrato al giorno sia una

quantità terapeuticamente efficace.

Il trattamento con ezatiostat o un relativo sale può implicare uno, o una combinazione di due o più, dei regimi di dosaggio descritti nella presente. Quanto segue rappresenta programmi di dosaggio esemplificativi di ezatiostat cloridrato:

- 1,5 grammi di ezatiostat cloridrato somministrati due volte al giorno per 2 settimane per un dosaggio totale aggregato di 42 grammi seguito da una settimana in cui non viene somministrato ezatiostat o un sale;

- 1 grammo di ezatiostat cloridrato somministrati due volte al giorno per 3 settimane per un dosaggio totale aggregato di 42 grammi seguito da una settimana in cui non viene somministrato ezatiostat o un sale;

- 1 grammo di ezatiostat cloridrato somministrato due volte al giorno in modo continuo fino a che il medico curante ritenga appropriato per il paziente interrompere la somministrazione;

- una quantità terapeuticamente efficace fino a 3 grammi di ezatiostat cloridrato al giorno somministrato in una, due, o tre dosi frazionate per 2 settimane seguite da una settimana in cui non viene somministrato ezatiostat o un sale;

- una quantità terapeuticamente efficace fino a 2 grammi di ezatiostat cloridrato al giorno somministrati

in una, due, o tre dosi frazionate per 3 settimane seguite da una settimana in cui non viene somministrato ezatiostat o un sale; e/o

- una quantità terapeuticamente efficace fino a 2 grammi di ezatiostat cloridrato al giorno somministrato in una, due, o tre dosi frazionate in modo continuo fino a che il medico curante ritenga appropriato per il paziente interrompere la somministrazione.

Una quantità equivalente di ezatiostat o un altro relativo sale (in termini di contenuto di ezatiostat) può sostituire ezatiostat cloridrato nei dosaggio di cui sopra.

Quando la somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale è due volte al giorno, è preferibile che l'intervallo tra la prima e la seconda dose sia da circa 6 a 14 ore e preferibilmente da circa 8 a 14 ore.

In una forma di realizzazione, ezatiostat o un relativo sale, per esempio, ezatiostat cloridrato, può essere somministrato per via endovenosa come formulazione lipidica come quelle descritte nel brevetto U.S. n. 7,029,695.

In una forma di realizzazione, ezatiostat o un relativo sale può essere somministrato per via orale. In un'altra forma di realizzazione, ezatiostat o un altro relativo sale può essere somministrato come

formulazione in compresse. Tale formulazione in compresse è descritta nella domanda di brevetto U.S. n. 13/075,116, depositata in data 29 marzo 2011, intitolata "TABLET FORMULATION OF EZATIOSTAT".

In un altro aspetto, l'invenzione fornisce una composizione per trattare una sindrome mielodisplastica in un paziente che è stato trattato con un inibitore della DNA metiltransferasi, la quale composizione comprende lenalidomide, ezatiostat o un relativo sale, e facoltativamente un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, ezatiostat o il relativo sale e la lenalidomide sono insieme in una quantità terapeuticamente efficace.

In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende circa 5 mg, 10 mg, 15 mg o 25 mg di lenalidomide e circa 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, o 1000 mg di ezatiostat o di un relativo sale.

In una forma di realizzazione, la lenalidomide può essere aggiunta a una formulazione in compressa di ezatiostat o di un relativo sale. Tale formulazione in compresse è descritta nella domanda di brevetto U.S. n. 13/075,116, depositata in data 29 marzo 2011, intitolata "TABLET FORMULATION OF EZATIOSTAT".

3. Kit

In ancora un altro aspetto, l'invenzione fornisce un kit per il trattamento della MDS in un paziente che è stato trattato con un inibitore di DNA metiltransferasi, il quale kit comprende una prima composizione comprendente lenalidomide e una seconda composizione comprendente ezatiostat o un relativo sale, inclusi quelli descritti nella presente. In alcune forme di realizzazione, ezatiostat o il relativo sale e la lenalidomide sono insieme in una quantità terapeuticamente efficace.

In alcune forme di realizzazione, il kit comprende inoltre un'etichetta con istruzioni per somministrare la prima dose di lenalidomide 1 giorno, 2 giorni, 3 giorni, 4 giorni, 5 giorni, 6 giorni prima della prima somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale.

In alcune forme di realizzazione, il kit comprende inoltre un'etichetta con istruzioni per somministrare lenalidomide 1 settimana, 2 settimane, 3 settimane, 4 settimane, 5 settimane, o 6 settimane prima della somministrazione di ezatiostat o di un relativo sale.

In alcune forme di realizzazione, il kit comprende inoltre un'etichetta con istruzioni per somministrare lenalidomide simultaneamente con ezatiostat o un relativo sale. In alcune forme di realizzazione, il kit comprende inoltre un'etichetta con istruzioni per

somministrare lenalidomide ed ezatiostat o un relativo sale secondo un qualsiasi programma di dosaggio descritto nella presente.

#### Esempi

La presente invenzione è ulteriormente definita mediante riferimento ai seguenti esempi.

Compresse di ezatiostat cloridrato nei pazienti con una sindrome mielodisplastica con rischio rispetto a International Prognostic System Score (IPSS) basso o intermedio-1

Ottantasette pazienti sono stati randomizzati e trattati in 23 siti di ricerca. Dopo la dose iniziale variata in 14 pazienti, sono stati selezionati due dosaggi per un ulteriore studio. Successivamente, 37 pazienti sono stati trattati con 3 grammi al giorno per due settimane seguite da un periodo di riposo di una settimana, e 36 pazienti sono stati trattati con 2 grammi al giorno per tre settimane seguite da un periodo di riposo di una settimana. I dati su questi 73 pazienti sono stati raggruppati per questa analisi preliminare.

L'età media era 72 anni, con una distribuzione nella popolazione di pazienti di IPSS a basso rischio (23 pazienti, 32%) e a rischio intermedio-1 (50 pazienti, 68%). I pazienti hanno ricevuto una media di tre

precedenti terapie per la MDS inclusi, 34 pazienti (47%) con precedente Revlimid® (lenalidomide) e 28 pazienti (38%) con precedenti inibitori della DNA metiltransferasi (DMTI) [azacitidina, decitabina].

Al momento dell'analisi preliminare, 8 pazienti sono rimasti in trattamento per prostrarre il beneficio clinico. La risposta complessiva Miglioramento Ematologico-Eritroide (HI-E) è stata del 22%, 13 dei 60 pazienti valutabili (95% di Cl, 12,1-34,2). La durata media della risposta HI-E è stata di 46 settimane (intervallo 2-51). Il livello medio di emoglobina è aumentato di 2,0 gr/dl nei soggetti responsivi. Undici dei 38 pazienti dipendenti da trasfusione di globuli rossi (RBC) (29%) hanno avuto una riduzione clinicamente significativa delle trasfusioni di RBC (riduzione di 4U/8 settimane, IWG 2006) 4 pazienti (11%) raggiungendo indipendenza dalla trasfusione di RBC e 3 pazienti continuando con il trattamento. In aggiunta, un paziente ha continuato nella remissione completa per più di 12 mesi in seguito all'interruzione della terapia (Quddus, et al., J. Hem. e Onc. Apr. 2010, 3:15).

Telintra® continua a dimostrare un miglioramento ematologico multilineare. Vi è stata una risposta Miglioramento Ematologico-Neutrofilo (HI-N) del 15%

osservata in 3 dei 20 pazienti (95% di CI, 3,2-37,9), e la risposta delle due linee HI (HI-E e HI-N) è stata l'11%, 2 dei 19 pazienti (95% di CI, 1,3-33,1).

Vi sono state tre risposte citogenetiche complete, una in un paziente con anomalia citogenetica 45X,-Y [4], 46, XY [16] convertito in normale dopo quattro cicli di terapia. Dei quattro pazienti arruolati nello studio con del5q meno, due hanno avuto un risposta citogenetica completa, incluso uno che non aveva risposto alla precedente terapia con Revlimid®.

Un'analisi programmata di regressione logistica è stata usata per valutare tutte le caratteristiche prognostiche al fine di definire quei pazienti che hanno avuto un aumento della probabilità di risposta HI-E a Telintra®. Il precedente trattamento con DMTI predice una diminuzione di cinque volte nella probabilità di una risposta HI-E a Telintra® (p=0,023). È stato osservato che il precedente trattamento con Revlimid® migliora la risposta HI-E a Telintra®.

- Vi è stata una risposta HI-E del 40% (6 pazienti su 15, 95% di CI, 16,3%-67,7%) nei pazienti che avevano ricevuto un trattamento precedente con Revlimid®, ma non un trattamento con DMTI. All'interno di questo gruppo di pazienti, cinque pazienti su 11 (45%) hanno ottenuto una riduzione significativa delle trasfusioni

di RBC, tre di quei pazienti (27%) ottenendo indipendenza dalla trasfusione.

- Vi è stata una risposta HI-E del 26% (6 pazienti su 23, 95% di Cl, 10,2%-48,4%) nei pazienti che non avevano ricevuto un precedente trattamento con Revlimid® e con DMTI. All'interno di questo gruppo, cinque pazienti su 11 (45%) hanno ottenuto una riduzione significativa delle trasfusioni di RBC.

- Vi è stata una risposta HI-E 0% (0 pazienti su 17, 95% di Cl, 0%-19,5%) nei pazienti che non avevano ricevuto un precedente trattamento con Revlimid® ma che avevano ricevuto un precedente trattamento con DMTI.

Sono stati somministrati più di 403 cicli di terapia con Telintra®. I dati di sicurezza si basano su tutti i pazienti trattati. I più comuni eventi avversi (AE) non ematologici sono stati gastrointestinali (GI) rispettivamente di grado 1 e 2, nausea (45%, 16%), diarrea (25%, 7%) e vomito (30%, 12%). Eventi di grado 3 non sono stati comuni: nausea (1%), diarrea (3%) e vomito (2%). Un precedente trattamento con DMTI è stato associato a un aumento di incidenza di EA GI.

Il trattamento con Telintra® può avere come risultato un miglioramento ematologico clinicamente significativo nei pazienti con MDS e può offrire un'alternativa alla trasfusione di RBC. Questi risultati sono coerenti con

i livelli di efficacia osservati nei precedenti studi con Telintra®, il primo inibitore dell'enzima GST P1-1 analizzato nei pazienti affetti da MDS.

Le tabelle 1 e 2 riassumono i risultati di questo studio clinico.

Tabella 1

Miglioramento Ematologico-Eritroide (HI-E): Tempo alla Risposta e Durata dell'Avvio di Risposta Telintra® Dose di 3.000 mg/giorno (1,5 g b.i.d.) o 2.000 mg/giorno (1 g b.i.d.) (Popolazione valutabile in efficacia)

	Programma di dosaggio di Telintra®	
	1,5 g b.i.d. 2 settimane sì e 1 settimana no (N=29)	1 g b.i.d. 3 settimane sì e 1 settimana no (N=31)
Tempo alla Risposta HI-E (Settimane) [1]		
N	7	6
Media	8,4 (0,72)	8,9 (1,29)
Mediana	8,1	8,4
Min, Max	8,0, 10,0	8,0, 11,3
Durata della Risposta HI-E (Settimane) [2]		
# Evento	5 (71,4%)	2 (33,3%)
# Censurato	2 (28,6%)	4 (66,7%)
Mediana (CI 95%)	18,4 (3,1-51,0)	46,1 (10,0-46,1)
Min, Max	1,9-51,0	2,4-46,1

[1] Giorni dalla data della prima dose della medicazione dello studio alla data della prima documentazione di risposta più uno diviso per 7.

[2] Numero totale di giorni di in cui viene osservata una risposta diviso per 7.

Tabella 2

Miglioramento Ematologico-Eritroide (HI-E): mediante stato a fallimento di Revlimid® e inibitori della DNA metiltransferasi (Popolazione valutabile in efficacia)

Revlimid®	DMTI [2]	Statistiche HI-E [1]		
		N	Risposta (n)	Tasso di Risposta (intervallo di confidenza del 95%)
Sì	Sì	15	3	20% (4,3% - 48,1%)
No	Sì	15	0	0,0% (0,0% - 21,8%)
No	No	27	6	22,2% (8,6% - 42,3%)

[1] riduzione della trasfusione di RBC dal basale => 4 unità per otto settimane; o paziente con anemia sintomatica non trasfusione-dipendente con emoglobina < 11 g/dl prima del trattamento, che ottiene un aumento di emoglobina di  $\geq 1,5$  g/dl prolungato per un periodo di otto settimane.

[2] Inclusa azacitidina o decitabina.

La tabella 2 mostra che: (1) quando Telintra® è stato

fornito ai pazienti senza preventivo trattamento con Revlimid® o un DMTI, il tasso di risposta rispetto a Telintra® è stato circa del 22%; (2) quando Telintra® è stato fornito ai pazienti con preventivo trattamento con DMTI, nessuno dei pazienti ha risposto a Telintra®; e (3) la velocità di risposta rispetto a Telintra® è stata circa del 20% per pazienti che sono stati trattati sia con Revlimid® sia con DMTI prima del trattamento con Telintra®.

#### RIVENDICAZIONI

1. Composizione comprendente ezatiostat o un relativo sale per l'uso nel trattamento di una sindrome mielodisplastica in un paziente che è stato trattato con un inibitore della DNA metiltransferasi, in cui la lenalidomide viene somministrata a detto paziente prima della e/o simultaneamente alla somministrazione di detta composizione.
2. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui la lenalidomide viene somministrata prima della somministrazione della composizione.
3. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui la lenalidomide viene somministrata simultaneamente alla somministrazione della composizione.
4. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle

rivendicazioni da 1 a 3, che viene somministrata quotidianamente per almeno 2 settimane.

5. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, che viene somministrata per via orale.

6. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui l'ezatiostat o un relativo sale è ezatiostat cloridrato.

7. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 6, in cui l'ezatiostat cloridrato viene somministrato secondo un programma di trattamento comprendente la somministrazione di un dosaggio giornaliero di 2 grammi per tre settimane seguite da un'interruzione di una settimana in cui non viene somministrato ezatiostat o un relativo sale.

8. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 6, in cui l'ezatiostat cloridrato viene somministrato secondo un programma di trattamento comprendente la somministrazione di un dosaggio giornaliero di 3 grammi per due settimane seguite da un'interruzione di una settimana in cui non viene somministrato ezatiostat o un relativo sale.

9. Composizione per l'uso nel trattamento di una sindrome mielodisplastica in un paziente che è stato trattato con un inibitore della DNA metiltransferasi,

la quale composizione comprende lenalidomide, ezatiostat o un relativo sale, e facoltativamente un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

10. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 9, in cui l'ezatiostat o il relativo sale e la lenalidomide insieme sono in una quantità terapeuticamente efficace.

11. Kit per l'uso nel trattamento di una sindrome mielodisplastica in un paziente che è stato trattato con un inibitore della DNA metiltransferasi, il quale kit comprende una prima composizione comprendente lenalidomide e una seconda composizione comprendente ezatiostat o un relativo sale.

12. Kit per l'uso secondo la rivendicazione 11, in cui l'ezatiostat o il relativo sale e la lenalidomide insieme sono in una quantità terapeuticamente efficace.

---

È traduzione conforme al testo originale