

Traduzione del testo del brevetto europeo

No. 3 000 467

a nome: Wyeth LLC

a: New York, NY 10017 - USA

dal titolo: Regime di trattamento che fa uso di neratinib per il cancro al seno.

DESCRIZIONE

SFONDO DELL'INVENZIONE

Il cancro al seno è il tumore maligno più frequentemente diagnosticato nelle donne e la causa principale di mortalità da cancro nelle donne a livello mondiale. L'incidenza globale di cancro al seno è stimata raggiungere 5 milioni di donne nel prossimo decennio [Parkin, DM e Fernandez LM, Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. Breast Journal. 2006; (12, Suppl 1:S70-80; World Health Statistics. 2008, World Health Organization.] Nel 2007, il cancro al seno rappresentava approssimativamente 540.000 morti a livello mondiale [World Health Organization Foglio Informativo n° 297. 2008; disponibile dal sito della WHO.] La famiglia erbB (omologo dell'oncogene virale della leucemia eritroblastica) dei TKI (Inibitori della Tirosina Chinasi) consiste di 4 membri: erbB-1 (EGFR [recettore del fattore di crescita dell'epidermide]), erbB-2 (HER-2, neu), erbB-3 (HER-3) ed

erbB-4 (HER-4). La famiglia erbB di recettori è coinvolta nella proliferazione cellulare, nella tumorigenesi, e nelle metastasi ed è espressa in modo anormale in tipi multipli di tumori. I cancri al seno HER2-positivi, vale a dire, quelli i cui test sono positivi per la proteina chiamata EGFR umana, sono associati con la sovra-espressione della proteina Erb-2 o l'amplificazione del gene erbB-2 nei tumori al seno che sono stati associati con malattie cliniche più aggressive e con prognosi più infauste [Slamon D, Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987 (235):177-182]. Il Trastuzumab, un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega selettivamente al recettore erbB-2 umano, migliora la prognosi di donne con cancro al seno erbB-2 positivo. In pazienti con cancro al seno metastatico che sovra-esprime l'erbB-2, il trastuzumab in combinazione con la chemioterapia migliora la regressione del tumore, estende il tempo della progressione del tumore e prolunga la sopravvivenza mediana rispetto alla chemioterapia da sola, risultando nella sua approvazione come trattamento di prima linea nell'esordio metastatico. [Ligibel JA e Winer EP, Trastuzumab/chemotherapy combinations in metastatic breast cancer. Seminars in Oncology. 2002; 29(3 Supplemento 11): 38-43]. Herceptin (trastuzumab) [Foglietto illustrativo, Genentech (2008)]. Il trastuzumab è stato

anche approvato per l'uso nel contesto adiuvante in combinazione con altri farmaci per il trattamento di cancro al seno metastatico con noduli positivi o noduli negativi (recettore dell'estrogeno/recettore del progesterone [ER/PgR] negativo) che sovra-esprime l'erbB-2. Quindi, il trastuzumab è stato usato come parte di un regime di trattamento che consiste di (a) doxorubicina, ciclofosfamide, e/o paclitaxel o docetaxel, (b) un regime con docetaxel e carboplatino, e (c) come singolo agente dopo una terapia basata su antraciclina multi-modale. Lo standard attuale di cura dopo la diagnosi con cancro al seno HER+ è la chirurgia, seguita da un trattamento adiuvante per un anno. Il trattamento adiuvante standard è qualche combinazione di chemioterapia, radiazioni, terapia ormonale per malattie ER/PR positive e trastuzumab. Nonostante il completamento della terapia adiuvante, i pazienti con stadi precoci di cancro al seno rimangono a rischio di recidiva. Dei rapporti pubblicati della terapia con trastuzumab mostrano dei tassi di sopravvivenza libera da malattia che vanno dall'80,6% [Smith I, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. Lancet. 2007; 369:29-36] a tre anni all'85,9 % all'82% a quattro anni [Perez EA, et al., Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant

chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. Journal of Clinical Oncology. ASCO Annual Meeting Proceedings. 2007; 25(18S): 512 e

Slamon D, et al., Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis. Presentation by Slamon D. SABCC 2006]. L'HKI-272 (neratinib) è stato descritto per il trattamento di neoplasie [Brevetto Statunitense U.S. n° 6,288,082]. Il neratinib è un potente pan-inibitore irreversibile di erbB. Il neratinib è una piccola molecola disponibile oralmente che inibisce erbB-1, erbB-2 ed erbB-4 ai domini intracellulari della tirosin chinasi, un meccanismo di azione che è differente da quello del trastuzumab. Il neratinib riduce l'autofosforilazione di erbB-1 ed erbB-2, la segnalazione a valle, e la crescita di linee cellulari dipendenti da erbB-1 ed erbB-2. Dati pre-clinici suggeriscono che il neratinib avrà un'attività antitumorale in linee cellulari di carcinoma che esprimono erbB-1 e/o erbB-2, con IC50 cellulare <100 nM [Rabindran SK, et al. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. Cancer Research. 2004;64(11):3958-65]. Uno studio di fase I con neratinib (HKI-272), un inibitore irreversibile della tirosin-chinasi dei recettori ErbB, in pazienti con tumori

solidi è riportato in Clinical Cancer Research 2009;15(7):2552-2558. Ciò che è necessario sono farmaci e regimi che migliorano i tassi di sopravvivenza del paziente e/o farmaci e regimi che riducono la recidiva di cancro al seno dopo il completamento di un trattamento primario ed adiuvante.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

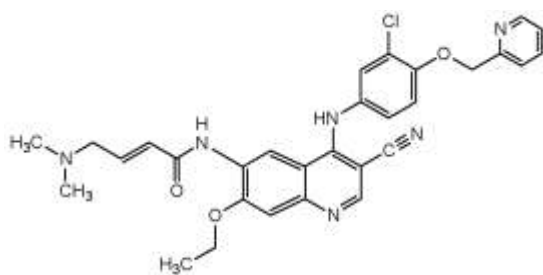
L'invenzione è definita nelle rivendicazioni.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce un regime adiuvante prolungato per il trattamento di cancro con sovra-espressione/amplificazione di HER-2/neu che comprende rilasciare una linea di terapia con neratinib a pazienti con cancro con sovra-espressione/amplificazione di HER-2/neu. Tale terapia adiuvante prolungata comporta iniziare la terapia con neratinib al termine della terapia adiuvante con trastuzumab. Questa terapia adiuvante prolungata viene usata per fornire migliorata sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS) o sopravvivenza libera da malattia (DFS) del carcinoma duttale in situ (DCIS) e/o miglioramenti nella sopravvivenza generale, nel tempo di recidiva a distanza, e nella sopravvivenza libera da malattia a distanza. Come usato qui nella presente, la sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS) è definita

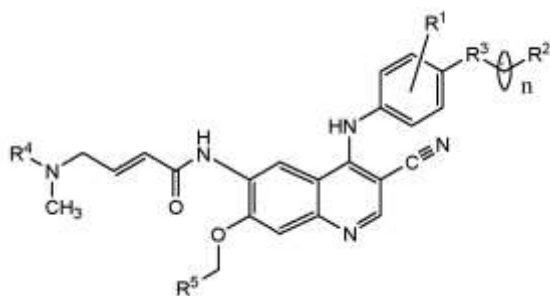
come il tempo dalla data di randomizzazione alla data di un evento IDFS, che include: recidiva di tumore al seno ipsilaterale invasivo, recidiva invasiva locale/regionale, recidiva a distanza, morte per qualsiasi causa, cancro al seno controlaterale invasivo, e secondo cancro invasivo primario (non al seno). La DSF-DCIS è definita come il tempo dalla randomizzazione alla prima comparsa di qualsiasi evento IDFS o carcinoma duttale in situ. La Sopravvivenza Libera da Malattia a Distanza (DDFS) è il tempo dalla randomizzazione alla prima recidiva a distanza, o alla morte per qualsiasi causa. Il tempo ad una recidiva a distanza (TTDR) è definito come il tempo tra la randomizzazione e la data della prima recidiva tumorale a distanza, ignorando le recidive locoregionali e dei secondi cancri al seno o non al seno e considerando le morti prima della recidiva di cancro al seno a distanza come eventi di censorizzazione. Quindi, la terapia adiuvante prolungata dell'invenzione usando il neratinib aumenta la sopravvivenza libera da malattia riducendo il rischio di recidiva o morte. In una forma di realizzazione, la terapia adiuvante con neratinib prolungata riduce il rischio, vale a dire, il tasso di rischio, di recidiva di cancro o morte per il 30% od il 20% rispetto all'osservazione convenzionale dopo terapia con trastuzumab. In un'altra forma di realizzazione, usando il regime con neratinib

prolungato descritto qui nella presente, meno del 15%, meno del 10% e/o meno del 5% dei pazienti che hanno ricevuto una terapia primaria e adiuvante hanno un cancro a tre anni dopo l'inizio della terapia. In un'altra forma di realizzazione ancora, usando il regime con neratinib prolungato descritto qui nella presente, meno del 20%, meno del 15% e/o meno del 5% dei pazienti che hanno ricevuto una terapia primaria e adiuvante hanno un cancro a cinque anni dopo l'inizio della terapia. Come usato qui nella presente, neratinib si riferisce a HKI-272, che ha la seguente struttura di base:



nella sua forma di base libera. Facoltativamente, può essere usato un suo sale farmaceuticamente accettabile od un suo idrato. La struttura di base rappresentata in precedenza è un particolare composto di HKI-272, chiamato HKI-272 o neratinib, che ha il nome chimico [(2E)-N-[4-[[3-cloro-4-[(piridin-2-il)metossi]fenil]ammino]-3-ciano-7-etossichinolin-6-il]-4-(dimetilammino)but-2-enammide]. Sebbene attualmente meno preferito, può essere usato un altro composto di HKI-272 al posto del neratinib. "Un composto di HKI-272" si riferisce, in una forma di

realizzazione, ad un composto derivato dalla struttura di base del neratinib mostrata in precedenza. Derivati adatti possono includere, per esempio, un estere, un etere, od un carbammato. Tale composto di HKI-272 può avere la struttura:



in cui:

R^1 è alogeno;

R^2 è piridinile, tiofenile, pirimidinile, tiazolile, o fenile, in cui R^2 è facoltativamente sostituito con fino a tre sostituenti;

R^3 è O oppure S;

R^4 è CH₃ oppure CH₂CH₂OCH₃;

R^5 è CH₃ oppure CH₂CH₃; e

n è 0 oppure 1.

Il termine "alogeno" come usato qui nella presente si riferisce a Cl, Br, I, ed F.

Sono anche compresi sali, idrati, e profarmaci farmaceuticamente accettabili di neratinib e/o gli altri composti di HKI descritti qui nella presente. "Sali ed esteri farmaceuticamente accettabili" si riferiscono a sali

ed esteri che sono farmaceuticamente accettabili ed hanno le proprietà farmacologiche desiderate. Tali sali includono, per esempio, sali che possono essere formati dove i protoni acidi presenti nei composti sono in grado di reagire con basi inorganiche od organiche. Sali inorganici adatti includono, per esempio, quelli formati con i metalli alcalini od i metalli alcalino terrosi, per esempio sodio, potassio, magnesio, calcio, alluminio. Sali organici adatti includono anche, per esempio, quelli formati con basi organiche come le basi di ammina, per esempio, etanolammina, dietanolammina, trietanolammina, trometammina, N-metilglucammina, e simili, e quelli che possono formare sali di N- tetraalchilammonio come sali di N-tetrabutylammonio. Sali farmaceuticamente accettabili possono anche includere sali di addizione acida formati dalla reazione di porzioni basiche, come ammine, nel composto precursore con acidi inorganici (per esempio, acidi cloridrico e bromidrico) ed acidi organici (per esempio, acido acetico, acido citrico, acido maleico, propionico, lattico, tartarico, succinico, fumarico, maleico, malonico, mandelico, malico, ftalico, cloridrico, bromidrico, fosforico, nitrico, solforico, e gli acidi alchene- ed arene solfonici come acido metansolfonico ed acido benzensolfonico, naftalenesolfonico, toluensolfonico canforsolfonico). Altri esempi adatti di sali

farmaceuticamente accettabili includono, tuttavia senza limitazione, solfato; citrato, acetato; ossalato; cloruro; bromuro; ioduro; nitrato; bisolfato; fosfato; fosfato acido; isonicotinato; lattato; salicilato; citrato acido; tartrato; oleato; tannato; pantotenato; bitartrato; ascorbato; succinato; maleato; gentisinato; fumarato; gluconato; glucaronato; saccarato; formiato; benzoato; glutammato; metansolfonato; etansolfonato; benzensolfonato; p-toluensolfonato; pamoato (vale a dire, 1,1'-metilene-bis-(2-idrossi-3-naftoato)); e sali di acidi grassi come sali di caproato, laurato, miristato, palmitato, stearato, oleato, linoleato, e linolenato.

Esteri farmaceuticamente accettabili includono esteri formati da gruppi carbossi, solfonilossi, e fosfonossi presenti nei composti dell'invenzione, per esempio, alchil esteri a catena lineare aventi da 1 a 6 atomi di carbonio o gruppi alchilici a catena ramificata contenenti da 1 a 6 atomi di carbonio, che includono esteri metile, etile, propile, butile, 2-metilpropile ed 1,1-dimetiletile, esteri cicloalchile, esteri alchilarile, esteri benzile, e simili. Quando ci sono due gruppi acidi presenti, un sale od un estere farmaceuticamente accettabile può essere un mono-acido-mono sale od estere od un di-sale od estere; e analogamente dove ci sono più di due gruppi acidi presenti, alcuni o tutti di tali gruppi possono essere salificati od

esterificati. I composti utilizzati qui nella presente possono essere presenti in forma non salificata o non esterificata, od in forma salificata e/o esterificata, ed il nome di tali composti è inteso includere sia il composto originale (non salificato e non esterificato) che i suoi sali ed esteri farmaceuticamente accettabili. Inoltre, uno o più composti utilizzati qui nella presente possono essere presenti in più di una forma stereoisomera, ed il nome di tali composti è inteso includere tutti i singoli stereoisomeri e tutte le miscele (sia racemica che differente) di tali stereoisomeri. La preparazione di composti di HKI-272, di cui il neratinib è un tipo, viene descritta in dettaglio nella Pubblicazione di Domanda di Brevetto Statunitense U.S. n° 2005/0059678, che è incorporato nella presente per riferimento. Vedere, anche, Brevetto Statunitense U.S. n° 6,288,082, Brevetto Statunitense U.S. n° 6,002,008, Brevetto Statunitense U.S. n° 6,297,258 e Pubblicazione di Domanda di Brevetto Statunitense U.S. n° 2007/0104721, che sono incorporati nella presente per riferimento. I metodi descritti in questi documenti possono anche essere usati per preparare il neratinib e/o altri composti di HKI-272 e 3-chinolina sostituiti usati qui nella presente e sono incorporati nella presente per riferimento. In aggiunta ai metodi descritti in questi documenti, le Pubblicazioni di domande

di brevetto internazionali n° WO-96/33978 e WO-96/33980, che sono incorporati nella presente per riferimento, descrivono metodi che sono utili per la preparazione di questi composti di HKI-272. Sebbene questi metodi descrivono la preparazione di certe chinazoline, essi sono anche applicabili alla preparazione delle corrispondenti 3-cianochinoline sostituite e sono incorporati nella presente per riferimento. Il termine "trattare" o "trattamento" si riferisce alla somministrazione del neratinib ad un soggetto per prevenire o ritardare, per alleviare, o per arrestare od inibire lo sviluppo dei sintomi o delle condizioni associate con le neoplasie. Il trastuzumab, ed i metodi per fabbricare e formulare lo stesso sono stati descritti. Vedere, per esempio, Brevetto Statunitense U.S. n° 6,821,515; Brevetto Statunitense U.S. n° 6,399,063 e Brevetto Statunitense U.S. n° 6,387,371. Il trastuzumab è disponibile commercialmente da Genentech sotto il nome di "Herceptin". Come usato qui nella presente, il termine "un trastuzumab" include il trastuzumab e forme alterate, e derivati, del trastuzumab. Il termine "un trastuzumab" include agenti che colpiscono lo stesso epitopo sul recettore Her-2 come colpito dal trastuzumab. L'epitopo è noto da H.S. Cho et al., Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab, Nature 421 (2003), pp. 756-760. Come usato qui nella

presente, neoplasie che amplificano/sovra-esprimono l'erB-2 (usato in modo intercambiabile con Her-2 e neu) includono certi cancri al seno ed altre neoplasie, che possono includere, ovariche, vescicali, gastriche, pancreatiche, coloretali, prostatiche, e cancri al polmone, che includono i cancri al polmone non a piccole cellule. Altre neoplasie in cui l'ErbB1 è espresso o sovra-espresso includono una varietà di tumori umani solidi, che includono i cancri polmonare non a piccole cellule (NSCL), prostatico, al seno, coloretale, ed ovarico. Metodi per valutare dei campioni per determinare se la neoplasia sovra-esprime l'erb-1 e/o l'erB-2/Her-2 sono noti a coloro che sono esperti nell'arte.

Terapia Anti-Neoplastica Primaria ed Adjuvante

Come definito qui nella presente, la terapia primaria è la terapia iniziale fornita ad una paziente dopo la diagnosi di una neoplasia, come una neoplasia con sovra-espressione/amplificazione di HER-2/neu. La terapia primaria è anche chiamata terapia locale definitiva. La terapia primaria per una neoplasia con sovra-espressione/amplificazione di HER-2/neu include la chirurgia (nel caso di un cancro al seno questa può includere lumpectomia, mastectomia radicale modificata, mastectomia) e/o le radiazioni, da sole od in combinazione. La terapia adjuvante si riferisce ad una terapia

convenzionalmente fornita dopo la terapia iniziale o primaria per aumentare la probabilità di una cura. Attualmente, la terapia adiuvante standard per una neoplasia con sovra-espressione/amplificazione di HER-2/neu include, per esempio, chemioterapia e/o terapia con anticorpi. Tipicamente, se una o più di queste terapie adiuvanti viene rilasciata prima della terapia primaria (per esempio, chirurgia), essa è definita terapia neoadiuvante. Ovunque nelle seguenti sezioni della descrizione particolareggiata, il termine "neo/adiuvante" viene usato come abbreviazione per riferirsi sia alla terapia neoadiuvante che adiuvante standard. Possono essere rilasciati in modo concomitante uno o più tipi di terapia adiuvante. In una forma di realizzazione, il paziente può essere stato sottoposto a chemioterapia che comporta il rilascio di un regime o di un'antraciclina o di un taxano o di qualsiasi ciclofosfamide, metotrexato e 5-fluorouracile. Tali chemioterapie possono includere uno o più tra un'antraciclina, come doxorubicina, ciclofosfamide, paclitaxel, docetaxel, e carboplatino. Un'altra terapia neo/adiuvante adatta è una terapia a base di antraciclina multi-modale. Ancora altre terapie neo/adiuvanti includono lapatinib [Lapatinib ditossilato, TYKERB®], pertuzumab [Roche, Genentech], bevacizumab [Avastin®, Genentech], trastuzumab-DM-1 [Genentech], tra gli altri. La selezione

della terapia neoadiuvante o adiuvante non è una limitazione della presente invenzione. La terapia adiuvante prolungata dell'invenzione inizia dopo il completamento della terapia con trastuzumab. Il trastuzumab è tipicamente rilasciato dopo il completamento o insieme con la chemioterapia come terapia di mantenimento. Per il trastuzumab, sono contemplate dosi singole e dosi multiple. In una forma di realizzazione, una dose di carico singola di trastuzumab è somministrata come infusione intravenosa da 90 minuti in un intervallo di circa 4-5 mg/kg al giorno 1, seguito da circa 2 mg/kg per settimana iniziando al giorno 8. Tipicamente, 3 settimane sono 1 ciclo. Da 1, a 2 a 3, settimane possono essere previste tra i cicli. In un'altra forma di realizzazione, il trastuzumab viene rilasciato con un programma di dosaggio ogni 3 settimane, usando 8 mg/kg come dose di carico e 6 mg/kg come dose di mantenimento. Il trastuzumab può anche essere dato ad una dose di 6 mg/kg una volta ogni 3 - 4 settimane. Altri regimi di dosaggio di trastuzumab ancora possono essere progettati ed utilizzati. In una forma di realizzazione, il paziente può aver ricevuto una terapia primaria oltre ad, in aggiunta alla terapia neo/adiuvante di trastuzumab, altra neo/adiuvante. In una forma di realizzazione, una o più delle terapie adiuvanti possono continuare dopo il completamento della terapia con trastuzumab durante la

terapia adiuvante prolungata. In modo appropriato, né la terapia primaria né la terapia neo/adiuvante comportano la terapia con neratinib prima dell'inizio del regime prolungato di neratinib dell'invenzione.

Regime Prolungato con Neratinib dell'Invenzione

In una forma di realizzazione, il regime prolungato con neratinib descritto qui nella presente viene iniziato a circa un anno, a circa due anni o a circa tre anni dopo l'inizio della terapia primaria. Il regime adiuvante prolungato con neratinib viene iniziato dopo il completamento della terapia neo/adiuvante con trastuzumab. Il regime esteso descritto nella presente può iniziare dopo il completamento di almeno una dose, di almeno un ciclo di 3 settimane, di almeno tre cicli di 3 settimane, di almeno quattro mesi, di almeno sei mesi, di almeno otto mesi o di almeno un anno di terapia neo/adiuvante con trastuzumab e viene iniziato almeno due settimane, almeno un mese circa, almeno sei mesi circa, almeno nove mesi circa o da un anno a quattro anni dopo il completamento della terapia con trastuzumab. Come descritto qui nella presente, il regime prolungato con neratinib viene usato per diminuire il tasso di recidiva di cancro al seno con sovra-espressione/amplificazione di HER-2/neu nei pazienti. Questi tassi possono essere misurati in un momento a sei mesi, un anno, tre anni, o cinque anni dopo l'inizio del

trattamento. Il regime comporta fornire il neratinib a questi pazienti dopo la terapia primaria e neo/adiuvante. In un'altra forma di realizzazione, il neratinib prolungato viene usato per migliorare la sopravvivenza libera da malattia invasiva, DFS-DCIS, la sopravvivenza libera da malattia a distanza, e/o il tempo per la recidiva a distanza in pazienti con cancro. Questa terapia adiuvante prolungata dell'invenzione può comportare solo una singola dose di neratinib dopo il completamento della terapia con trastuzumab. Tuttavia, in un'altra forma di realizzazione, il regime esteso di neratinib viene somministrato per un periodo di almeno sei mesi, almeno un anno, almeno 18 mesi, o per circa da 8 mesi a circa 5 anni, da circa 12 mesi (un anno) a circa tre anni. Come usato qui nella presente, il termine "fornendo" per quanto riguarda il fornire un neratinib, indica o il somministrare direttamente il composto o la composizione, od il somministrare un profarmaco, un derivato, od un analogo che formerà una quantità efficace del composto di neratinib all'interno del corpo. Come usato qui nella presente e ad eccezione di dove indicato, i termini "individuo", "soggetto" e "paziente" sono usati in modo intercambiabile, e si riferiscono a qualsiasi animale, che include i mammiferi, preferibilmente, topi, ratti, altri roditori, conigli, cani, gatti, maiali, bovini, pecore, cavalli, primati non-

umani, ed umani. Desiderabilmente, il termine "individuo", "soggetto" o "paziente" si riferisce ad un umano. Nella maggior parte delle forme di realizzazione, i soggetti od i pazienti necessitano il trattamento terapeutico. Di conseguenza, il termine "soggetto" o "paziente" come usato qui nella presente indica qualsiasi paziente o soggetto mammifero al quale può essere somministrato il regime rivendicato. Come usato qui nella presente, il termine "quantità efficace" o "quantità farmaceuticamente efficace" quando somministrata ad un soggetto per trattare una neoplasia, è sufficiente per inibire, rallentare, ridurre, od eliminare la crescita di lesioni o di tumore in un soggetto, o per inibire, rallentare, o ridurre il progredire di una malattia e/o per aumentare il tasso di sopravvivenza senza progressione del soggetto. Il neratinib (od il composto di HKI-272 scelto) può essere somministrato, per esempio, oralmente, ad un intervallo di dosaggio da circa 0,01 a 100 mg/kg. In una forma di realizzazione, il neratinib è somministrato ad un intervallo di dosaggio da circa 0,1 a circa 90 mg/kg. In un'altra forma di realizzazione, il neratinib è somministrato ad un intervallo di dosaggio da circa 1 a circa 80 mg/kg. In un'ulteriore forma di realizzazione, il neratinib è somministrato ad un intervallo di dosaggio da circa 10 a circa 70 mg/kg. In un'altra forma di

realizzazione ancora, il neratinib è somministrato ad un intervallo di dosaggio da circa 15 a circa 60 mg/kg. In un'ulteriore forma di realizzazione ancora, il neratinib è somministrato ad un intervallo di dosaggio da circa 20 a circa 240 mg al giorno, almeno circa 40 mg, almeno circa 120 mg, od almeno circa 160 mg, nei giorni nel ciclo nei quali esso è somministrato. Uno esperto nell'arte potrebbe realizzare in modo routinario dei test di attività empirici per determinare la bioattività del composto in biosaggi e quindi determinare quale dosaggio somministrare quando il composto viene rilasciato mediante un'altra via. In una forma di realizzazione, il dosaggio orale di neratinib è almeno circa 700 mg/settimana. In un'altra forma di realizzazione, il dosaggio orale di neratinib è da circa 800 mg/settimana ad almeno circa 1700 mg/settimana. In un'altra forma di realizzazione, il dosaggio orale di neratinib è da circa 840 mg/settimana a circa 1680 mg/settimana. In un'altra forma di realizzazione, il dosaggio orale di neratinib è da circa 900 mg/settimana a circa 1600 mg/settimana. In un'ulteriore forma di realizzazione, il dosaggio orale di neratinib è da circa 1000 mg/settimana a circa 1500 mg/settimana. In un'altra forma di realizzazione ancora, il dosaggio orale di neratinib è da circa 1100 mg/settimana a circa 1400 mg/settimana. In un'ulteriore forma di realizzazione

ancora, il dosaggio orale di neratinib è da circa 1200 mg/settimana a circa 1300 mg/settimana. I dosaggi precisi sono determinati dal medico somministrante in base all'esperienza con il singolo soggetto che deve essere trattato. Per il neratinib, è desiderato che il composto sia nella forma di dose unitaria. In neratinib può essere somministrato ad un intervallo di dosaggio da circa 0,01 a 100 mg/kg o ad un intervallo di dosaggio da 0,1 a 10 mg/kg. In una forma di realizzazione, il neratinib è somministrato oralmente da 1 a 6 volte al giorno, più abitualmente da 1 a 4 volte al giorno. Forme di dosaggio unitario adatte includono compresse, capsule e polveri in bustine o fiale. Tali forme di dosaggio unitario possono contenere da 0,1 a 300 mg di neratinib, da 2 a 100 mg, ad una dose da 120 mg a 300 mg al giorno, o 240 mg al giorno. Alternativamente, il neratinib può essere somministrato attraverso un'altra via adatta, per esempio, intravenosa. In un'altra forma di realizzazione ancora, il neratinib è somministrato una volta alla settimana. In certe situazioni, il dosaggio con neratinib può essere ritardato od interrotto per un breve periodo (per esempio, 1, 2 o tre settimane) durante il corso del trattamento. Tale ritardo od interruzione può avvenire una volta, o più, durante il corso del trattamento. La quantità efficace sarà nota ad un esperto nell'arte; essa sarà anche dipendente dalla forma del composto. Un esperto

nell'arte potrà realizzare in modo routinario dei test di attività empirici per determinare la bioattività del composto in biosaggi e quindi determinare quale dosaggio somministrare. In una forma di realizzazione, esempi adatti di trasportatori farmaceutici usati qui nella presente includono, tuttavia senza limitazione, eccipienti, diluenti, cariche, disintegranti, lubrificanti ed altri agenti che possono agire come trasportatori. Il termine "eccipiente farmaceuticamente accettabile" indica un eccipiente che è utile nella preparazione di una composizione farmaceutica che è generalmente sicuro, non-tossico, e desiderabile, ed include eccipienti che sono accettabili per l'uso veterinario oltre che per l'uso farmaceutico umano. Tali eccipienti possono essere solidi, liquidi, semisolidi, o, nel caso di composizioni aerosol, gassosi. Le composizioni farmaceutiche sono preparate secondo le procedure farmaceutiche accettabili, come quelle descritte in Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17° edizione, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985). Trasportatori farmaceuticamente accettabili sono quelli che sono compatibili con altri ingredienti nella formulazione e biologicamente accettabili. Eccipienti o trasportatori farmaceuticamente accettabili adatti per una formulazione in pastiglia od in compressa includono, per esempio, eccipienti inerti come

lattosio, carbonato di sodio, fosfato di calcio o carbonato di calcio, agenti di granulazione e disintegranti come amido di mais od acido alginico; agenti leganti come gelatina od amido; agenti lubrificanti come stearato di magnesio, acido stearico o talco; agenti conservanti come etil o propil 4-idrossibenzoato, e anti-ossidanti, come acido ascorbico. Le formulazioni in pastiglia o compressa possono essere non rivestite o rivestite o per modificare la loro disintegrazione ed il successivo assorbimento del principio attivo all'interno del tratto gastrointestinale, o per migliorare la loro stabilità e/o l'aspetto usando agenti di rivestimento e procedure convenzionali ben note nell'arte. In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce un regime prolungato per il trattamento di cancro con sovra-espressione/amplificazione di HER-2/neu che comprende rilasciare una linea di terapia prolungata con neratinib a pazienti con cancro con sovra-espressione/amplificazione di HER-2/neu. Tale terapia prolungata comporta iniziare la terapia con neratinib al termine della terapia chirurgica e/o adiuvante. Questa terapia prolungata viene usata per fornire una migliorata sopravvivenza libera da malattia invasiva e/o miglioramenti nella sopravvivenza complessiva, nel tempo di recidiva a distanza, e nella sopravvivenza libera da malattia a distanza. Come descritto qui nella presente, il regime

prolungato con neratinib viene iniziato almeno uno, almeno due, o almeno tre anni dopo l'inizio della terapia iniziale. In una forma di realizzazione la terapia con neratinib viene iniziata almeno 2 settimane dopo e fino a circa quattro anni dopo il completamento della terapia primaria e neo/adiuvante standard. In una forma di realizzazione, possono essere usate delle terapie concomitanti selezionate usate insieme con il regime prolungato con neratinib. Per esempio, i pazienti possono essere sottoposti ulteriormente ad una terapia concomitante con bifosfonati per l'osteopenia o l'osteoporosi. In un altro esempio, i pazienti possono essere sottoposti ulteriormente ad una terapia endocrina concomitante. Facoltativamente, tali terapie concomitanti possono essere terapie non-adiuvanti, ma piuttosto sono per il trattamento di altre condizioni o sintomi che può avere il paziente.

Confezioni Farmaceutiche/Kit

L'invenzione include un prodotto o una confezione farmaceutica contenente una linea di trattamento anti-neoplastico per un singolo mammifero che comprende uno o più contenitori aventi una, da una a quattro, o più unità di neratinib e, facoltativamente, una, da una a quattro, o più unità di un altro agente attivo. In un'altra forma di realizzazione, le confezioni farmaceutiche contengono una linea di trattamento anti-neoplastico per un singolo

mammifero che comprende un contenitore avente una unità di rapamicina in forma di dosaggio unitario, un contenitore avente una unità di neratinib e facoltativamente, un contenitore con un altro agente attivo. In alcune forme di realizzazione, le composizioni sono in confezioni in una forma pronta per la somministrazione. In altre forme di realizzazione, le composizioni dell'invenzione sono in forma concentrata nelle confezioni, facoltativamente con il diluente richiesto per fare una soluzione finale per la somministrazione. In ancora altre forme di realizzazione, il prodotto contiene un composto utile nell'invenzione in forma solida e, facoltativamente, un contenitore separato con un solvente od un trasportatore adatto per il composto utile nell'invenzione. In ancora altre forme di realizzazione, le confezioni/kit precedenti includono altri componenti, per esempio, istruzioni per la diluizione, il miscelamento e/o la somministrazione del prodotto, altri contenitori, siringhe, aghi, ecc. Tali altri componenti delle confezioni/kit saranno facilmente evidenti ad un esperto nell'arte. I seguenti esempi illustrano gli usi delle combinazioni dell'invenzione. Sarà facilmente compreso che alterazioni o modificazioni, per esempio, nella formulazione dei componenti, delle vie di rilascio, e del dosaggio, possono essere fatte per ragioni note a coloro che sono esperti nell'arte.

ESEMPI

Il neratinib come singolo agente è stato studiato in un test in fase 2 in soggetti con cancro al seno erbB-2 positivo metastatico. Sessantasei soggetti con precedente terapia basata su trastuzumab sono stati registrati nel Braccio di trattamento A; 70 soggetti senza alcuna esposizione precedente al trastuzumab sono stati registrati nel Braccio di trattamento B. Il tasso di risposte obiettive e la sopravvivenza libera da progressione mediana sono stati usati come stime dell'attività antitumorale. Secondo i dati preliminari basati su valutazioni radiologiche indipendenti, tra i soggetti con un precedente trattamento con trastuzumab, il tasso di risposta globale (ORR) era 26% (indice di confidenza (CI) 95%) e la sopravvivenza libera da progressione mediana (PFS) era 23 settimane (CI 95%). Per soggetti senza una precedente esposizione al trastuzumab, l'ORR era 57% (CI 95%) e la PFS mediana era 40 settimane (CI 95%). L'attività antitumorale nel braccio di trattamento A fornisce la base per la valutazione del neratinib come singolo agente in soggetti refrattari al trastuzumab. Nel Braccio di trattamento A, la durata mediana di esposizione al trastuzumab era 60 settimane. Ventotto (28%) dei soggetti hanno ricevuto del trastuzumab come terapia adiuvante o neoadiuvante. La maggioranza (48%) dei soggetti ha ricevuto un regime a base di trastuzumab

nell'impostazione metastatica ed approssimativamente il 43% ha ricevuto un secondo od un terzo regime a base di trastuzumab per la malattia metastatica. I soggetti del Braccio di trattamento A avevano anche un trattamento citotossico prolungato precedente con il 53% dei soggetti che riceveva 2-3 regimi precedenti ed un altro 27% che riceveva >3 regimi citotossici precedenti. Prese insieme, queste caratteristiche di trattamento descrivevano una popolazione di studio altamente pre-trattata, e probabilmente refrattaria nel Braccio di trattamento A. Come tale, un ORR del 26% in una popolazione refrattaria suggerisce che il neratinib è presumibilmente un agente altamente attivo per cancro al seno erbB-2 positivo. Il principale evento sfavorevole associato con il neratinib è la diarrea, che è stata generalmente ben gestibile con medicinali, interruzione del trattamento, o modificazione della dose. Altri eventi sfavorevoli comuni sono nausea, vomito, stanchezza, ed anoressia.

Esempio 1

In uno studio di fase 3 placebo-controllo, a doppio cieco, randomizzato, il neratinib è confrontato rispetto ad un placebo dopo il trastuzumab in donne con cancro al seno con sovra-espressione/amplificazione di HER-2/neu ad uno stadio iniziale. I soggetti devono aver completato una linea di trastuzumab adiuvante precedente. Se sono stati dati meno

di 12 mesi di trastuzumab, devono essere state date almeno 8 dosi precedenti e deve essere specificato che il soggetto è o non idoneo od incapace di ricevere una ulteriore terapia adiuvante con trastuzumab. Dopo il completamento di una linea di terapia adiuvante precedente che comporta almeno 8, e preferibilmente 12, mesi di trastuzumab, i soggetti sono idonei per il trattamento con il regime descritto qui nella presente. L'ultima dose di trastuzumab deve essere stata data > 2 settimane e < 4 anni dall'inizio della randomizzazione. La randomizzazione sarà stratificata dai seguenti fattori: ER e/o PgR positivo contro ER ed PgR negativo; stato nodale (0, 1-3, 4 o più); < o > 3 anni dalla diagnosi; trastuzumab dato sequenzialmente contro contemporaneamente con la chemioterapia. I soggetti idonei sono assegnati a caso in un rapporto 1:1 ad uno dei seguenti bracci di trattamento: Neratinib 240 mg al giorno per 1 anno o Placebo al giorno per 1 anno. Dopo l'interruzione del trattamento di studio, i soggetti continueranno ad essere seguiti per la recidiva della malattia e la sopravvivenza finché il numero pianificato di eventi di sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS) non è stato raggiunto, e per la sopravvivenza successiva fino alla fine dello studio. Il risultato finale di efficacia primario di IDFS ed i risultati finali secondari di tempo all'evento saranno analizzati usando un test dei ranghi

logaritmici stratificato. Il rapporto di rischio e il corrispondente intervallo di confidenza del 95% saranno derivati da un modello di regressione a rischi proporzionali di Cox stratificato [DR Cox, 1972, "Regression Models and Life Tables (with Discussion)", Journal of the Royal Statistical Society, Series B 34:187-220]. I tempi mediani all'evento e gli intervalli di confidenza associati del 95% saranno stimati usando il metodo di Kaplan-Meier [Kaplan, E.L. and Meier, Paul. "Nonparametric estimation from incomplete observations." J. Am. Stat. Assoc. 53, 457-481 (1958)]. L'analisi di efficacia primaria sarà condotta sull'intento di trattare la popolazione, definita come tutti i soggetti randomizzati. Gli eventi sfavorevoli e gli eventi sfavorevoli seri saranno riassunti per braccio di trattamento per la popolazione di sicurezza, definita come tutti i soggetti dosati con neratinib o con placebo. L'incidenza di diarrea di grado 3 o superiore sarà anche riassunta e le differenze tra i bracci di trattamento saranno testate usando il test di Mantel-Haenszel. [Mantel N & Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J. Nat. Cancer Inst. 22:719-48, 1959].

RIVENDICAZIONI

1. Neratinib o un relativo sale farmaceuticamente accettabile o idrato per l'uso in un metodo per trattare cancro al seno con sovra-espressione/amplificazione di HER-2/neu in un regime adiuvante prolungato con neratinib, in cui il metodo comprende somministrare il regime adiuvante prolungato con neratinib a un paziente con cancro al seno con sovra-espressione/amplificazione di HER-2/neu, in cui il regime adiuvante prolungato con neratinib viene iniziato almeno 2 settimane, almeno un mese, almeno sei mesi o almeno nove mesi dopo il completamento di una terapia adiuvante con trastuzumab, e in cui il regime adiuvante prolungato con neratinib è somministrato per un periodo di almeno sei mesi, almeno 12 mesi, almeno 18 mesi, da 8 mesi a 5 anni o da 12 mesi a tre anni.

2. Neratinib o il relativo sale farmaceuticamente accettabile o idrato per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui il regime adiuvante prolungato con neratinib diminuisce il tasso di recidiva di cancro al seno con sovra-espressione/amplificazione di HER-2/neu nel paziente.

3. Neratinib o il relativo sale farmaceuticamente accettabile o idrato per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il regime adiuvante prolungato con neratinib migliora la sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS), la sopravvivenza libera da malattia del carcinoma

duttale in situ (DFS-DCIS), la sopravvivenza libera da malattia a distanza (DDFS) e/o il tempo ad una recidiva a distanza (TTDR) nel paziente.

4. Neratinib o il relativo sale farmaceuticamente accettabile o idrato per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui neratinib o il relativo sale farmaceuticamente accettabile o idrato è sotto forma di una dose unitaria.

5. Neratinib o il relativo sale farmaceuticamente accettabile o idrato per l'uso secondo la rivendicazione 4, in cui la forma di dose unitaria contiene da 0,1 a 300 mg o da 2 a 100 mg di neratinib o relativo sale farmaceuticamente accettabile o idrato.

6. Neratinib o il relativo sale farmaceuticamente accettabile o idrato per l'uso secondo la rivendicazione 4 o 5, in cui la forma di dose unitaria è una compressa, una capsula o una polvere in bustine o fiale.

7. Neratinib o il relativo sale farmaceuticamente accettabile o idrato per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 4 a 6, in cui neratinib o il relativo sale farmaceuticamente accettabile o idrato è somministrato oralmente da 1 a 6 volte al giorno.

8. Neratinib o un relativo sale farmaceuticamente accettabile o idrato per l'uso secondo la rivendicazione 7, in cui neratinib o il relativo sale farmaceuticamente

accettabile o idrato è somministrato oralmente da 1 a 4 volte al giorno.

9. Neratinib o un relativo sale farmaceuticamente accettabile o idrato per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 4 a 8, in cui neratinib o il relativo sale farmaceuticamente accettabile o idrato è somministrato ad una dose da 120 mg a 300 mg al giorno, o 240 mg al giorno.

10. Neratinib o un relativo sale farmaceuticamente accettabile o idrato per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, in cui il sale farmaceuticamente accettabile è solfato, citrato, acetato, ossalato, cloruro, bromuro, ioduro, nitrato, bisolfato, fosfato, fosfato acido, isonicotinato, lattato, salicilato, citrato acido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, saccarato, formiato, benzoato, glutammato, metano solfonato, etansolfonato, benzenesolfonato, p-toluensolfonato, 1,1'-metilene-bis-(2-idrossi-3-naftoato), caproato, laurato, miristato, palmitato, stearato, oleato, linoleato o sale linolenato.