



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 941 894**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2010 E 15188350 (1)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2023 EP 3000467**

⑭ Título: **Régimen de tratamiento que utiliza neratinib contra el cáncer de mama**

⑩ Prioridad:

06.04.2009 US 166796 P

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.05.2023

⑬ Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

⑯ Inventor/es:

**BERKENBLIT, ANNA;
BINLICH, FLORENCE y
GOSS, PAUL**

⑭ Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 941 894 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Régimen de tratamiento que utiliza neratinib contra el cáncer de mama

Antecedentes de la invención

El cáncer de mama es el tumor maligno diagnosticado más frecuentemente en las mujeres y la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres a nivel mundial. Se estima que la incidencia global del cáncer de mama alcanzará a 5 millones de mujeres en la próxima década [Parkin DM y Fernandez LM, Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast Journal.* 2006; (12, Supl. 1):S70-80; World Health Statistics. 2008, Organización Mundial de la Salud]. En 2007, el cáncer de mama fue responsable de aproximadamente 540.000 muertes en todo el mundo [World Health Organization Fact Sheet n.º 297. 2008; disponible en el sitio web de la OMS].

La familia erbB (homólogo de oncogén vírico de leucemia eritroblástica) de inhibidores ITC (inhibidores de tirosincinásas) se compone de 4 miembros: erbB-1 (RFCE [receptor de factor de crecimiento epidérmico]), erbB-2 (HER-2, neu), erbB-3 (HER-3) y erbB-4 (HER-4). La familia erbB de receptores está implicada en la proliferación celular, tumorigénesis y metástasis, y se expresa anormalmente en múltiples tipos de tumor. Los cánceres de mama HER-2-positivos, es decir, los que dan resultado positivo en el análisis respecto a la proteína denominada RFCE humano, están asociados con la sobreexpresión de la proteína Erb-2, o bien se ha asociado la amplificación del gen erbB-2 en tumores de cáncer de mama con la enfermedad clínica más agresiva y el peor pronóstico [Slamon D, Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987 (235): 177-182].

El trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une selectivamente al receptor erbB-2 humano, mejora el pronóstico de mujeres con cáncer de mama erbB-2-positivo. En pacientes con cáncer de mama metastásico que sobreexpresa erbB-2, el trastuzumab en combinación con quimioterapia mejora la regresión del tumor, alarga el tiempo hasta la progresión del tumor y prolonga la supervivencia media con respecto a la quimioterapia sola, lo que ha originado su aprobación como tratamiento de primera línea en el entorno metastásico. [Ligibel JA y Winer EP, Trastuzumab/chemotherapy combinations in metastatic breast cancer. *Seminars in Oncology.* 2002; 29 (3, Supl. 11): 38-43]; Herceptin (trastuzumab) [prospecto, Genentech (2008)]. También se ha aprobado trastuzumab para uso en el entorno adyuvante en combinación con otros fármacos para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con o sin compromiso de ganglios linfáticos (negativo para receptor de estrógeno/receptor de progesterona [RE/RPg]) que sobreexpresa erbB-2. Por tanto, se ha utilizado trastuzumab como parte de un régimen de tratamiento consistente en (a) doxorubicina, ciclofosfamida y, o bien paclitaxel o bien docetaxel, (b) un régimen con docetaxel y carboplatino y (c) como agente único posterior a terapia multimodal basada en antraciclina.

Actualmente, la norma asistencial tras el diagnóstico de cáncer de mama HER+ es la cirugía, seguida de tratamiento adyuvante durante un año. El tratamiento adyuvante estándar es cierta combinación de quimioterapia, radiación, terapia hormonal para enfermedad RE/RPg-positiva y trastuzumab. Aun habiendo concluido la terapia adyuvante, los pacientes con cáncer de mama en estadio precoz continúan en riesgo de recaída. Los informes publicados sobre la terapia con trastuzumab indican tasas de supervivencia sin enfermedad que van desde 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 los tres años hasta de 85,9% a 82% a los cuatro años [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 y 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. Presentación a cargo de D. Slamon, SABCC 2006].

Se ha descrito el HKI-272 (neratinib) para el tratamiento de neoplasias [patente de EE. UU. 6,288,082]. El neratinib es un potente paninhibidor irreversible de erbB. Neratinib es una molécula pequeña disponible por vía oral que inhibe erbB-1, erbB-2 y erbB-4 en los dominios intracelulares de tirosina-cinasa, un mecanismo de acción que es distinto del de trastuzumab. El neratinib reduce la autofosforilación de erbB-1 y erbB-2, la señalización corriente abajo y el crecimiento de líneas celulares dependientes de erbB-1 y erbB-2. Los datos preclínicos sugieren que neratinib tendrá actividad antitumoral en líneas celulares de carcinoma expresantes de erbB-1 y/o erbB-2, con IC_{50} celular <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]. En *Clinical Cancer Research* 2009;15(7):2552-2558 se informa sobre un estudio en fase I con neratinib (HKI-272), un inhibidor pan-ErbB irreversible del receptor de tirosina quinasa en pacientes con tumores sólidos.

Se necesitan fármacos y regímenes que mejoren las tasas de supervivencia del paciente y/o fármacos y regímenes que disminuyan la recidiva del cáncer de mama después de haber concluido el tratamiento primario y el tratamiento adyuvante.

Compendio de la invención

La invención se define en las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

En una realización, la invención proporciona un régimen adyuvante extendido, para tratamiento de cáncer con HER-2/neu sobreexpresada/amplificada, que comprende administrar una tanda de terapia con neratinib a pacientes de cáncer con HER-2/neu sobreexpresada/amplificada. Dicha terapia adyuvante extendida implica comenzar la terapia

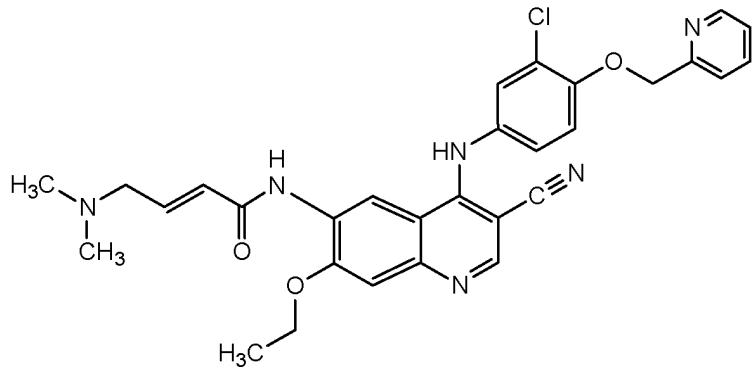
5 con neratinib al concluir la terapia adyuvante con trastuzumab. Esta terapia adyuvante extendida se utiliza para proporcionar una mejor supervivencia sin enfermedad invasiva (IDFS, "Invasive Disease-Free Survival") o supervivencia sin enfermedad (DFS, "Disease-Free Survival") - carcinoma ductal *in situ* (DCIS, "Ductal Carcinoma *In Situ*") y/o mejoras en la supervivencia global, tiempo hasta la recidiva a largo plazo y supervivencia sin enfermedad a largo plazo.

10 En la presente memoria, se define la supervivencia sin enfermedad invasiva (IDFS) como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de un acontecimiento de IDFS, entre estos: recidiva de tumor de mama ipsilateral invasivo, recidiva invasiva local/regional, recidiva a largo plazo, fallecimiento por cualquier causa, cáncer de mama contralateral invasivo y segundo cáncer invasivo primario (no de mama). Se define el DFS-DCIS como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquier acontecimiento de IDFS o carcinoma ductal *in situ*. La supervivencia sin enfermedad a largo plazo (DDFS, "Distant Disease Free Survival") es el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recidiva a largo plazo, o fallecimiento por cualquier causa. El tiempo hasta la recidiva a largo plazo (TTDR, "Time To Distant Recurrence") se define como el tiempo entre la aleatorización y la fecha de la primera recidiva tumoral a largo plazo, haciendo caso omiso de recidivas locorregionales y segundos cánceres de mama o no de mama y teniendo en cuenta los fallecimientos previos a la recidiva del cáncer de mama a largo plazo como sucesos de cierre.

15 Por tanto, la terapia adyuvante extendida de la invención mediante el uso de neratinib aumenta la supervivencia sin enfermedad mediante la reducción del riesgo de recidiva o muerte. En una realización, la terapia adyuvante con neratinib reduce el riesgo, es decir, la tasa de riesgo, de recidiva de cáncer o muerte en un 30% o 20% en comparación con la observación convencional después de la terapia con trastuzumab.

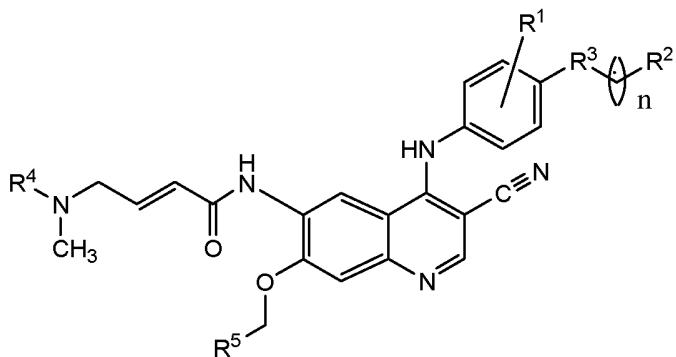
20 25 En otra realización, con el uso del régimen extendido con neratinib descrito en la presente memoria, menos de 15%, menos de 10% y/o menos de 5% de los pacientes que han recibido terapia primaria y adyuvante padecen cáncer transcurridos tres años desde el inicio de la terapia. En otra realización más, con el uso del régimen extendido con neratinib descrito en la presente memoria, menos de 20%, menos de 15% y/o menos de 5% de los pacientes que han recibido terapia primaria y adyuvante padecen cáncer transcurridos cinco años desde el inicio de la terapia.

30 35 En la presente memoria, neratinib se refiere a HKI-272, que tiene la siguiente estructura fundamental:



en su forma de base libre. Opcionalmente, se puede utilizar una sal o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo. La estructura fundamental arriba representada es un compuesto HKI-272 particular, denominado HKI-272 o neratinib, que tiene el nombre químico [(2E)-N-[4-[(3-cloro-4-[(piridin-2-il)metoxifenil]amino)-3-ciano-7-etoquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)but-2-enamida].

Aunque actualmente es menos preferido, se puede utilizar otro compuesto HKI-272 en lugar de neratinib. "Un compuesto HKI-272" se refiere, en una realización, a un compuesto derivado de la estructura fundamental de neratinib mostrada más arriba. Los derivados adecuados pueden incluir, por ejemplo, un éster, éter o carbamato. Uno de tales compuestos HKI-272 puede tener la estructura:



en donde:

R¹ es halógeno;

5 R² es piridinilo, tiofenilo, pirimidinilo, tiazolilo o fenilo, en donde R² está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes;

R³ es O o S;

R⁴ es CH₃ o CH₂CH₂OCH₃;

R⁵ es CH₃ o CH₂CH₃; y

n es 0 o 1.

10 En la presente memoria, el término "halógeno" se refiere a Cl, Br, I y F.

También se incluyen sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de neratinib y/o los otros compuestos HKI descritos en la presente memoria. "Sales y ésteres farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales y ésteres que son farmacéuticamente aceptables y poseen las propiedades farmacológicas deseadas. Dichas sales incluyen, por ejemplo, sales que se pueden formar cuando protones ácidos presentes en los compuestos son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las sales inorgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, las formadas con los metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio. Las sales orgánicas adecuadas también incluyen, por ejemplo, las formadas con bases orgánicas tales como las bases de amina, por ejemplo etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares, y las que pueden formar sales de N-tetraalquilamonio tales como sales de N-tetrabutilamonio. Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden incluir sales de adición de ácido formadas por la reacción de restos básicos, tales como aminas, del compuesto progenitor con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídrico y bromhídrico) y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, propiónico, láctico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, y los ácidos alcano- y areno-sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico, naftalenosulfónico, toluenosulfónico y canfosulfónico). Otros ejemplos adecuados de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)) y sales de ácidos grasos tales como sales de caproato, laurato, miristato, palmitato, estearato, oleato, linoleato y linolenato.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen ésteres formados a partir de grupos carboxi, sulfonilo y fosfonoxi presentes en los compuestos de la invención, por ejemplo ésteres alquílicos de cadena lineal que tienen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo de cadena ramificada que contienen 1 a 6 átomos de carbono, entre ellos ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo, 2-metilpropilo y 1,1-dimetiletilo, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquilarilo, ésteres de bencilo y similares. Cuando hay dos grupos ácidos presentes, una sal o éster farmacéuticamente aceptable puede ser una mono-ácido-mono-sal o éster o bien una di-sal o éster; y de manera similar, cuando hay más de dos grupos ácidos presentes, algunos o todos de tales grupos pueden estar salificados o esterificados. Los compuestos utilizados en la presente memoria pueden estar presentes en forma sin salificar o sin esterificar, o en forma salificada y/o esterificada, y se pretende que la nomenclatura de dichos compuestos incluya tanto el compuesto original (sin salificar y sin esterificar) como sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables. Además, uno o más compuestos utilizados en la presente memoria pueden estar presentes en más de una forma estereoisomérica, y se pretende que la nomenclatura de tales compuestos incluya todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas (ya sean racémicas u otras) de tales estereoisómeros.

45 La preparación de compuestos HKI-272, de los cuales el neratinib es una especie, se describen con detalle en la solicitud de patente de EE. UU. publicada con el n.º 2005/0059678, que se incorpora por referencia. Véanse, asimismo,

la patente de EE. UU. n.º 6,288,082, la patente de EE. UU. n.º 6,002,008, la patente de EE. UU. n.º 6,297,258 y la solicitud de patente de EE. UU. publicada con el n.º 2007/0104721, que se incorporan por referencia. Los métodos descritos en estos documentos también se pueden utilizar para preparar neratinib y/o los otros compuestos HKI-272 y de quinolina sustituida en posición 3 utilizados en la presente memoria y se incorporan por referencia. Además de los métodos descritos en estos documentos, las publicaciones de patente internacional n.ºs WO-96/33978 y WO-96/33980, que se incorporan por referencia describen métodos que son útiles para preparar estos compuestos HKI-272. Aunque estos métodos describen la preparación de ciertas quinazolinas, también son aplicables a la preparación de 3-cianoquinolinas correspondientemente sustituidas y se incorporan por referencia.

Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a la administración de neratinib a un sujeto para prevenir o retrasar, para aliviar o para detener o inhibir el desarrollo de los síntomas o estados asociados con neoplasias.

Se han descrito el trastuzumab y métodos para prepararlo y formularlo. Véanse, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 6,821,515, la patente de EE. UU. n.º 6,399,063 y la patente de EE. UU. n.º 6,387,371. El trastuzumab está disponible comercialmente de Genentech bajo el nombre de "Herceptin". Tal como se utiliza aquí, la expresión "un trastuzumab" incluye trastuzumab y formas modificadas de, y derivados de, trastuzumab. La expresión "un trastuzumab" incluye agentes que se dirigen al mismo epítopo en el receptor Her-2 al que se dirige el trastuzumab. El epítopo es conocido a partir H.S. Cho *et al.*, Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab, *Nature* 421 (2003), págs. 756-760.

En la presente memoria, las neoplasias que amplifican/sobreexpresan erb-2 (utilizado de manera indistinta con Her-2 y neu) incluyen ciertos tipos de cáncer de mama y otras neoplasias, que pueden incluir cánceres de ovario, de vejiga, gástrico, pancreático, colorrectal, de próstata y de pulmón, con inclusión de los cánceres de pulmón no microcíticos. Otras neoplasias en las que se expresa o sobreexpresa ErbB1 incluyen una diversidad de tumores sólidos humanos, entre ellos cánceres de pulmón no microcíticos (CPNM), de próstata, de mama, colorrectal y de ovario. Los expertos en la técnica conocen métodos para cribar muestras a fin de determinar si la neoplasia sobreexpresa erb-1 y/o erb-2/Her-2.

Terapia antineoplásica primaria y adyuvante

Tal como se define en la presente memoria, la terapia primaria es la terapia inicial proporcionada a un paciente tras el diagnóstico de una neoplasia, por ejemplo una neoplasia con HER-2/neu sobreexpresada/amplificada. A la terapia primaria también se la denomina terapia local definitiva. La terapia primaria para neoplasia con HER-2/neu sobreexpresada/amplificada incluye la cirugía (en el caso del cáncer de mama, esta puede incluir lumpectomía, mastectomía radical modificada, mastectomía) y/o radiación, sola o en combinación. La terapia adyuvante se refiere a la terapia proporcionada convencionalmente después de la terapia inicial o primaria con el objetivo de aumentar la probabilidad de curación. En la actualidad, la terapia adyuvante estándar para una neoplasia con HER-2/neu sobreexpresada/amplificada incluye, por ejemplo, quimioterapia y/o terapia con anticuerpos. Típicamente, si se administra una o más de estas terapias adyuvantes antes de la terapia primaria (por ejemplo, la cirugía), se denomina terapia neoadyuvante. A lo largo de las siguientes partes de la memoria descriptiva, se utiliza el término "neo/adyuvante" como abreviatura para referirse tanto a la terapia neoadyuvante como a la terapia adyuvante estándar. Se pueden administrar de forma concomitante uno o más tipos de terapia adyuvante.

En una realización, el paciente puede haber sido sometido a quimioterapia que implique la administración de o bien una antraciclina o un taxano o cualquier régimen de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo. Tales quimioterapias pueden incluir uno o más de: una antracicilina, tal como doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel y carboplatino. Otra terapia neo/adyuvante adecuada es una terapia multimodal basada en antraciclina. Otras terapias neo/adyuvantes más incluyen lapatinib [ditoxilato de lapatinib, Tykerb®], pertuzumab [Roche, Genentech], bevacizumab [Avastin®, Genentech], trastuzumab-DM-1 [Genentech], entre otros. La selección de la terapia neoadyuvante o adyuvante no es una limitación de la presente invención. La terapia adyuvante extendida de la invención comienza tras la conclusión de la terapia con trastuzumab. Típicamente se administra trastuzumab después de la conclusión o de manera concurrente con la quimioterapia, como terapia de mantenimiento. Para el trastuzumab se contemplan dosis únicas y dosis múltiples. En una realización, se administra una dosis de carga única de trastuzumab en forma de una infusión intravenosa durante 90 minutos, en un intervalo de aproximadamente 4-5 mg/kg en el día 1, seguida de aproximadamente 2 mg/kg por semana a partir del día 8. Típicamente, 3 semanas constituyen 1 ciclo. Se pueden dejar pasar de 1 a 2 o a 3 semanas entre ciclos. En otra realización, se administra trastuzumab con programa de administración cada 3 semanas, utilizando 8 mg/kg como dosis de carga y 6 mg/kg como dosis de mantenimiento. También se puede administrar trastuzumab en una dosis de 6 mg/kg una vez cada 3-4 semanas. No obstante, se pueden diseñar y utilizar otros regímenes de dosificación con trastuzumab.

En una realización, el paciente puede haber recibido terapia primaria y, además de la terapia neo/adyuvante con trastuzumab, otra terapia neo/adyuvante. En una realización, una o más de las terapias adyuvantes pueden continuar después de la conclusión de la terapia con trastuzumab durante la terapia adyuvante extendida. Convenientemente, ni la terapia primaria ni la terapia neo/adyuvante implican terapia con neratinib antes del inicio del régimen con neratinib extendido de la invención.

Régimen con neratinib extendido de la invención

En una realización, el régimen con neratinib extendido descrito en la presente memoria se inicia transcurridos aproximadamente un año, aproximadamente dos años o aproximadamente tres años desde el inicio de la terapia primaria. El régimen adyuvante con neratinib extendido se inicia después de la conclusión de la terapia neo/adyuvante con trastuzumab.

El régimen extendido descrito en la presente memoria puede comenzar después de la conclusión de al menos una dosis, al menos un ciclo de 3 semanas, al menos tres ciclos de 3 semanas, al menos cuatro meses, al menos seis meses, al menos ocho meses o al menos un año de terapia neo/adyuvante con trastuzumab y se inicia al menos dos semanas, al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente seis meses, al menos aproximadamente nueve meses o al menos aproximadamente de un año a cuatro años después de la conclusión de la terapia con trastuzumab.

Como se describe en la presente memoria, el régimen con neratinib extendido se utiliza para disminuir en pacientes la tasa de recidiva de cáncer de mama con HER-2/neu sobreexpresada/amplificada. Estas tasas se pueden medir en un punto temporal de seis meses, un año, tres años o cinco años desde el inicio del tratamiento. El régimen implica proporcionar neratinib a estos pacientes después de la terapia primaria y neo/adyuvante. En otra realización, se utiliza el neratinib extendido para mejorar la supervivencia sin enfermedad invasiva, DFS-DCIS, supervivencia sin enfermedad a largo plazo y/o el tiempo hasta la recidiva a largo plazo en pacientes con cáncer.

Esta terapia adyuvante extendida de la invención puede implicar solamente una única dosis de neratinib después de concluida la terapia con trastuzumab. Sin embargo, en otra realización el régimen con neratinib extendido se administra a lo largo de un período de al menos seis meses, al menos un año, al menos 18 meses o durante aproximadamente 8 meses hasta aproximadamente 5 años, aproximadamente 12 meses (un año) hasta aproximadamente tres años.

En la presente memoria, el término "proporcionar", en relación con proporcionar un neratinib, significa administrar directamente el compuesto o composición, o bien administrar un profármaco, derivado o análogo que formará una cantidad eficaz del compuesto de neratinib dentro del cuerpo.

Tal como se emplean en la presente memoria y salvo cuando se indique, los términos "individuo", "sujeto" y "paciente" se utilizan indistintamente, y se refieren a cualquier animal, incluidos mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos, primates no humanos y los seres humanos. Deseablemente, el término "persona", "sujeto" o "paciente" se refiere a un ser humano. En la mayoría de las realizaciones, los sujetos o pacientes necesitan tratamiento terapéutico. En consecuencia, el término "sujeto" o "paciente", tal como se emplea en la presente memoria, significa cualquier paciente o sujeto mamífero al cual se puede administrar el régimen reivindicado.

En la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz", cuando se administra a un sujeto para tratar una neoplasia, es suficiente para inhibir, lentificar, reducir o eliminar lesiones o crecimiento tumoral en un sujeto, o para inhibir, lentificar o reducir la progresión de la enfermedad y/o para aumentar la tasa de supervivencia sin progresión del sujeto.

Se puede administrar neratinib (o el compuesto HKI-272 seleccionado), por ejemplo, por vía oral, en un intervalo de dosis de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg. En una realización, se administra neratinib en un intervalo de dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 90 mg/kg. En otra realización, se administra neratinib en un intervalo de dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 mg/kg. En una realización adicional, se administra neratinib en un intervalo de dosis de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 mg/kg. En otra realización más, se administra neratinib en un intervalo de dosis de aproximadamente 15 a aproximadamente 60 mg/kg. En una realización adicional más, se administra neratinib en un intervalo de dosis de aproximadamente 20 a aproximadamente 240 mg por día, al menos aproximadamente 40 mg, al menos aproximadamente 120 mg, o al menos aproximadamente 160 mg, en los días del ciclo en que se administra. Un experto en la técnica podría realizar rutinariamente ensayos empíricos de actividad para determinar la bioactividad del compuesto en bioensayos y determinar así qué dosis se debe administrar cuando se administra por otra vía el compuesto.

En una realización, la dosis oral de neratinib es al menos aproximadamente 700 mg/semana. En otra realización, la dosis oral de neratinib va de aproximadamente 800 mg/semana a al menos aproximadamente 1.700 mg/semana. En otra realización, la dosis oral de neratinib va de aproximadamente 840 mg/semana a aproximadamente 1.680 mg/semana. En otra realización, la dosis oral de neratinib va de aproximadamente 900 mg/semana a aproximadamente 1.600 mg/semana. En una realización adicional, la dosis oral de neratinib va de aproximadamente 1.000 mg/semana a aproximadamente 1.500 mg/semana. En otra realización más, la dosis oral de neratinib va de aproximadamente 1.100 mg/semana a aproximadamente 1.400 mg/semana. En una realización adicional más, la dosis oral de neratinib va de aproximadamente 1.200 mg/semana a aproximadamente 1.300 mg/semana. El médico a cargo determinará las dosis exactas basándose en la experiencia con el sujeto individual que se va a tratar.

Para neratinib, se desea que el compuesto esté en forma de una dosis unitaria. Se puede administrar neratinib en un intervalo de dosis de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg o en un intervalo de dosis de 0,1 a 10 mg/kg. En una realización, se administra oralmente neratinib de 1 a 6 veces al día, más habitualmente de 1 a 4 veces al día. Las

formas de dosis unitaria adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas y polvos en bolsitas o viales. Tales formas farmacéuticas unitarias pueden contener de 0,1 a 300 mg de neratinib, de 2 a 100 mg, con una dosis de 120 mg a 300 mg al día, o de 240 mg al día. Como alternativa, se puede administrar neratinib a través de otra vía adecuada, por ejemplo intravenosa. En otra realización más, se administra neratinib una vez a la semana. En ciertas situaciones se

5 puede retrasar o interrumpir la administración de neratinib durante un breve período (por ejemplo, una, dos o tres semanas) durante el curso del tratamiento. Un retraso o interrupción de este tipo puede ocurrir una vez, o más, durante el curso del tratamiento. Un experto en la técnica sabrá la cantidad eficaz; también dependerá de la forma del compuesto. Un experto en la técnica podría realizar rutinariamente ensayos empíricos de actividad para determinar la bioactividad del compuesto en bioensayos y determinar así qué dosis se debe administrar.

10 En una realización, los ejemplos adecuados de vehículos farmacéuticos utilizados en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, excipientes, diluyentes, cargas, disgregantes, lubricantes y otros agentes que puedan actuar como un vehículo. La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es en general segura, no tóxica y deseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Tales excipientes pueden ser sólidos, líquidos, semisólidos o, en el caso de una composición en aerosol, gaseosos. Las composiciones farmacéuticas se preparan de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, tales como los descritos en Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17^a edición, compilado por Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985). Son vehículos farmacéuticamente aceptables los que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación y biológicamente aceptables. Los excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables para una formulación en comprimido o comprimido oblongo incluyen, por ejemplo, excipientes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes tales como gelatina o almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como 4-hidroxibenzoato de etilo o de propilo, y antioxidantes tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimido o comprimido oblongo pueden estar sin revestir o bien revestidas, ya sea para modificar su disgregación y la posterior absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o aspecto mediante el uso de agentes de revestimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en la técnica.

15

20

25

30 En una realización, la invención proporciona un régimen extendido para el tratamiento de cáncer con HER-2/neu sobreexpresada/amplificada que comprende administrar una tanda de terapia extendida con neratinib a pacientes de cáncer con HER-2/neu sobreexpresada/amplificada. Dicha terapia extendida implica comenzar la terapia con neratinib al concluir la terapia quirúrgica o/y adyuvante. Se utiliza esta terapia extendida para proporcionar una mejor supervivencia sin enfermedad invasiva y/o mejoras en la supervivencia global, tiempo hasta la recidiva a largo plazo y supervivencia sin enfermedad a largo plazo.

35 Tal como se describe en la presente memoria, el régimen con neratinib extendido se inicia al menos uno, al menos dos, o al menos tres años desde el inicio de la terapia inicial. En una realización, la terapia con neratinib se inicia al menos 2 semanas y hasta aproximadamente cuatro años después de la conclusión de las terapias primaria y neo/adyuvante estándar.

40 En una realización, se pueden utilizar terapias concomitantes seleccionadas en conjunción con el régimen con neratinib extendido. Por ejemplo, se puede someter a los pacientes adicionalmente a terapia concomitante con bifosfonatos para osteopenia u osteoporosis. En otro ejemplo, los pacientes pueden estar sometidos adicionalmente a terapia endocrina concomitante. Opcionalmente, tales terapias concomitantes pueden ser terapias no adyuvantes, sino que más bien están destinadas al tratamiento de otros trastornos o síntomas que el paciente pueda presentar.

Paquetes o kits farmacéuticos

45 La invención incluye un producto o paquete farmacéutico que contiene una tanda de un tratamiento antineoplásico para un individuo mamífero, que comprende uno o más recipientes que contienen una, de una a cuatro, o más, unidades de neratinib y opcionalmente una, de una a cuatro, o más, unidades de otro agente activo.

En otra realización los paquetes farmacéuticos contienen una tanda de tratamiento antineoplásico para un individuo mamífero, que comprende un recipiente que contiene una unidad de una rapamicina en una forma farmacéutica unitaria, un recipiente que contiene una unidad de neratinib y opcionalmente un recipiente con otro agente activo.

50 En algunas realizaciones, las composiciones de la invención están en paquetes en una forma lista para su administración. En otras realizaciones, las composiciones de la invención están en forma concentrada en paquetes, opcionalmente con el diluyente requerido para preparar una disolución final para su administración. En otras realizaciones más, el producto contiene un compuesto útil en la invención en forma sólida y, opcionalmente, un recipiente separado con un disolvente o vehículo adecuados para el compuesto útil en la invención.

55 Aún en otras realizaciones, los susodichos paquetes o kits incluyen otros componentes, por ejemplo instrucciones para la dilución, mezcla y/o administración del producto, otros recipientes, jeringas, agujas, etc. Para un experto en la técnica serán fácilmente evidentes otros componentes de paquete/kit semejantes.

Los siguientes ejemplos ilustran los usos de las combinaciones de la invención. Se comprenderá fácilmente que se

pueden realizar alteraciones o modificaciones, por ejemplo en la formulación de los componentes, las vías de administración y la dosis, por razones conocidas por los expertos en la materia.

Ejemplos

5 Se ha estudiado neratinib como agente único en un ensayo de fase II en pacientes con cáncer de mama metastásico erbB-2-positivo. En el brazo A se inscribió a sesenta y seis sujetos con terapia previa basada en trastuzumab; en el brazo B se inscribió a 70 sujetos sin ninguna exposición previa a trastuzumab. Se utilizaron como estimaciones de la actividad antitumoral la tasa de respuesta objetiva y la mediana de la supervivencia sin progresión.

10 De acuerdo con datos preliminares basados en evaluación radiológica independiente, entre los sujetos con tratamiento previo con trastuzumab, la tasa de respuesta general (TRG) fue 26% (índice de confianza (IC) 95%) y la mediana de 15 la supervivencia sin progresión (SLP) fue 23 semanas (IC 95%). Para sujetos sin exposición previa a trastuzumab, la TRG fue 57% (IC 95%) y la mediana de SLP fue 40 semanas (IC 95%). La actividad antitumoral en el brazo A proporciona la base para el ensayo de neratinib como agente único en pacientes refractarios a trastuzumab.

15 En el brazo A, la mediana de duración de la exposición a trastuzumab era 60 semanas. Veintiocho (28%) de los sujetos 20 habían recibido trastuzumab como terapia adyuvante o neoadyuvante. La mayoría (48%) de los sujetos había recibido un régimen basado en trastuzumab en el entorno metastásico y aproximadamente 43% había recibido un segundo o tercero régimen basado en trastuzumab para la enfermedad metastásica. Los sujetos del brazo A también habían recibido un intenso tratamiento previo con citotóxicos, ascendiendo a 53% los sujetos que habían recibido 2-3 regímenes previos y a otro 27% los que habían recibido > 3 regímenes citotóxicos previos. En conjunto, estas características de tratamiento describían en el brazo A una población de estudio fuertemente pretratada, y probablemente refractaria. Así pues, una TRG de 26% en una población refractaria sugiere que probablemente neratinib sea un agente muy activo contra cáncer de mama erbB-2-positivo.

25 El principal acontecimiento adverso asociado con neratinib es la diarrea, que en general se ha podido tratar adecuadamente con medicamentos, interrupción del tratamiento o modificación de la dosis. Otros acontecimientos adversos comunes son náuseas, vómitos, fatiga y anorexia.

25 Ejemplo 1

En un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se compara neratinib con placebo después de trastuzumab en mujeres que padecen cáncer de mama con HER-2/neu sobreexpresada/amplificada en estadio temprano. Los sujetos deben haber completado una tanda de tratamiento adyuvante previo con trastuzumab. Si se han administrado menos de 12 meses de trastuzumab, se deben haber administrado al menos 8 dosis previas, y se debe especificar que el sujeto, o bien no es elegible o bien es incapaz de recibir más terapia adyuvante con trastuzumab. Tras la conclusión de una tanda de terapia adyuvante previa que implica al menos 8 meses, y preferiblemente 12, de trastuzumab, los sujetos son elegibles para el tratamiento con el régimen descrito en la presente memoria. La última dosis de trastuzumab se debe haber administrado transcurridas > 2 semanas y < 4 años desde el inicio de la aleatorización. La aleatorización se estratificará por los siguientes factores: RE y/o RPg positivo frente a 35 RE y RPg negativo; estado ganglionar (0, 1-3, 4 o más); < o > 3 años desde el diagnóstico; trastuzumab administrado secuencialmente frente a simultáneamente con la quimioterapia.

40 Se asignaron al azar los sujetos elegibles en una proporción de 1:1 a uno de los dos brazos siguientes: 240 mg de neratinib al día durante 1 año o placebo diariamente durante 1 año. Tras interrumpir el tratamiento del estudio, se continuará el seguimiento de los sujetos en cuanto a recidivas de la enfermedad y supervivencia hasta que se haya alcanzado el número previsto de acontecimientos de supervivencia sin enfermedad invasiva (IDFS) y a partir de entonces, en cuanto a supervivencia, hasta el final del estudio. La variable principal de evaluación de la IDFS y las variables de evaluación secundarias de "tiempo hasta el acontecimiento" se analizarán mediante una prueba estratificada de rango logarítmico. El cociente de riesgo y el intervalo de confianza del 95% correspondientes se derivarán de un modelo de regresión de riesgos proporcional de Cox estratificado [DR Cox, 1972, "Regression Models and Life Tables (with Discussion)", Journal of the Royal Statistical Society, Series B 34:187-220]. La mediana del tiempo hasta el acontecimiento y los intervalos de confianza de 95% asociados se estimarán utilizando el método de Kaplan-Meier [Kaplan, EL y Meier, Paul. "Nonparametric estimation from incomplete observations". J. Am. Stat. Assoc. 53, 457-481(1958)]. El análisis de eficacia primaria se llevará a cabo en la población con intención de tratar, definida como todos los sujetos aleatorizados. Los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves se 45 comprenderán por brazo de tratamiento para la población de seguridad, que se define como todos los sujetos que reciben neratinib o placebo. También se comprenderá la incidencia de diarrea de grado 3 o superior y se analizarán las diferencias entre los brazos de tratamiento mediante la prueba de Mantel-Haenszel [Mantel N y Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J. Nat. Cancer Inst. 22:719-48, 1959].

50

REIVINDICACIONES

- 5 1. Neratinib o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso en un método para tratar el cáncer de mama con HER-2/neu sobreexpresada/amplificada en un régimen adyuvante con neratinib extendido, donde el método comprende administrar el régimen adyuvante con neratinib extendido a un paciente con cáncer de mama con HER-2/neu sobreexpresada/amplificada, donde el régimen adyuvante con neratinib extendido se inicia al menos 2 semanas, al menos un mes, al menos seis meses o al menos nueve meses después de completar una terapia adyuvante con trastuzumab, y donde el régimen adyuvante con neratinib extendido se administra durante un período de al menos seis meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses, de 8 meses a 5 años o de 12 meses a tres años.

10 2. Neratinib o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable para uso según la reivindicación 1, donde el régimen adyuvante con neratinib extendido disminuye la tasa de recidiva del cáncer de mama con HER-2/neu sobreexpresada/amplificada en el paciente.

15 3. Neratinib o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable para su uso según la reivindicación 1 o 2, donde el régimen adyuvante con neratinib extendido mejora la supervivencia sin enfermedad invasiva (IDFS), supervivencia sin enfermedad - carcinoma ductal in situ (DFS-DCIS), la supervivencia sin enfermedad a largo plazo (DDFS) y/o el tiempo hasta la recidiva a largo plazo (TTDR) en el paciente.

20 4. Neratinib o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el neratinib o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable está en forma de dosis unitaria.

5. Neratinib o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable para uso según la reivindicación 4, donde la forma de dosis unitaria contiene de 0,1 a 300 mg o de 2 a 100 mg de neratinib o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable.

25 6. Neratinib o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable para uso según la reivindicación 4 ó 5, donde la forma de dosis unitaria es un comprimido, una cápsula o un polvo en sobres o viales.

7. Neratinib o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, donde el neratinib o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable se administra por vía oral de 1 a 6 veces al día.

25 8. Neratinib o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable para uso según la reivindicación 7, donde el neratinib o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable se administra por vía oral de 1 a 4 veces al día.

9. Neratinib o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, donde el neratinib o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable se administra a una dosis de 120 mg a 300 mg al día, o 240 mg al día.

30 10. Neratinib o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es un sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato), caproato, laurato, miristato, palmitato, estearato, oleato, linoleato o sal de linolenato.