



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3000467 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2023.04.24

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2023.03.01

(86) European Application Nr. 15188350.1

(86) European Filing Date 2010.03.24

(87) The European Application's Publication Date 2016.03.30

(30) Priority 2009.04.06, US, 166796 P

(84) Designated Contracting States: AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR

(73) Proprietor Wyeth LLC, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA

(72) Inventor BERKENBLIT, Anna, 19 Helen Road, Needham, MA 02494, USA
BINLICH, Florence, 35 Avenue Thierry, F-92410 Ville D'Avray, Frankrike
GOSS, Paul, 904 Washington Street, Wellesley, MA Massachusetts 02482, USA

(74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **TREATMENT REGIMEN UTILIZING NERATINIB FOR BREAST CANCER**

(56) References Cited: WO-A1-2007/056118
WISSNER ALLAN ET AL: "The development of HKI-272 and related compounds for the treatment of cancer.", August 2008 (2008-08), ARCHIV DER PHARMAZIE AUG 2008 LNKD-PUBMED:18493974, VOL. 341, NR. 8, PAGE(S) 465 - 477, XP002591683, ISSN: 0365-6233 * See abstract and see page 475, passage bridging columns 1-2: HKI-272 is an irreversible HER-2 inhibitor which maintains activity against cancers resistant to reversible inhibitors (gefitinib and erlotinib) * * See page 476, passage bridging columns 1-2: HKI-272 produces 51% response in patients affected by breast cancer after trastumab therapy *
WONG KWOK-K ET AL: "A phase I study with neratinib (HKI-272), an irreversible pan ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with solid tumors.", 1 April 2009 (2009-04-01), CLINICAL CANCER RESEARCH : AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH 1 APR 2009 LNKD- PUBMED:19318484, VOL. 15, NR. 7, PAGE(S) 2552 - 2558, XP002591681, ISSN: 1078-0432 * See abstract, page 2553, first column and passage bridging pages 2556 and 2557: phase II trials indicates that neratinib has antitumoral activity in patients affected by breast cancer positive to HER-2/neu (ErbB-2), previously treated with trastuzumab *

- ILIADIS A ET AL: "APIS: a software for model identification, simulation and dosage regimen calculations in clinical and experimental pharmacokinetics", COMPUTER METHODS AND PROGRAMS IN BIOMEDICINE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/0169-2607(92)90103-E, vol. 38, no. 4, 1 August 1992 (1992-08-01) , pages 227-239, XP024237123, ISSN: 0169-2607 [retrieved on 1992-08-01]
- WIDAKOWICH C ET AL: "HER-2 positive breast cancer: What else beyond trastuzumab-based therapy?", ANTI-CANCER AGENTS IN MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD, NL LNKD- DOI:10.2174/187152008784533062, vol. 8, no. 5, 1 June 2008 (2008-06-01), pages 488-496, XP008114462, ISSN: 1871-5206
- BEDARD PHILIPPE L ET AL: "Beyond trastuzumab: overcoming resistance to targeted HER-2 therapy in breast cancer.", March 2009 (2009-03), CURRENT CANCER DRUG TARGETS MAR 2009 LNKD- PUBMED:19275756, VOL. 9, NR. 2, PAGE(S) 148 - 162, XP009136078, ISSN: 1873-5576 * See abstract and page 148, second column: cancer progress in patients on trastuzumab therapy; Developing strategies to circumvent resistance to trastuzumab is imperative in the treatment of HER-2 positive breast cancer * * See page 151, table 1: strategies to overcome trasduzumab resistance; see in particular the three references to HKI-272 * * See page 154 column 1: "strategies to overcome trastuzumab resistance" and see page 157, passage bridging columns 1-2: HKI-272 produces response in patients affected by refractory HER-2 positive cancer *
- BURSTEIN H ET AL: "HKI-272, an irreversible pan erbB receptor tyrosine kinase inhibitor: preliminary phase 2 results in patients with advanced breast cancer.", December 2007 (2007-12), BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT, VOL. 106, NR. SUPPL. 1, PAGE(S) S268, 30TH ANNUAL SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM; SAN ANTONIO, TX, USA; DECEMBER 13 -16, 2007, XP002591682, ISSN: 0167-6806 * See abstract: clinical phase II study involving administration of neratinib (HKI-272), to patients affected by advanced breast cancer previousl administered trastuzumab *
- JELLIFFE R W ET AL: "Adaptive control of drug dosage regimens: Basic foundations, relevant issues, and clinical examples", INTERNATIONAL JOURNAL OF BIO-MEDICAL COMPUTING, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, SHANNON, IE LNKD- DOI:10.1016/0020-7101(94)90091-4, vol. 36, no. 1-2, 1 June 1994 (1994-06-01) , pages 1-23, XP026260200, ISSN: 0020-7101 [retrieved on 1994-06-01]
- HUDIS CLIFFORD A ET AL: "Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 20 MAY 2007, vol. 25, no. 15, 20 May 2007 (2007-05-20), pages 2127-2132, XP002754386, ISSN: 1527-7755

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Neratinib eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav for bruk i en fremgangsmåte for behandling av HER-2/neu overekspresjon/amplifisert brystkreft i et utvidet neratinib-adjuvansregime, hvori fremgangsmåten omfatter levering av det utvidede neratinib-adjuvansregimet til en HER-2/neu overekspresjon/amplifisert brystkreftpasient,

hvor det utvidede adjuvansregimet for neratinib startes minst 2 uker, minst én måned, minst seks måneder eller minst ni måneder etter fullføring av en adjuvant behandling med trastuzumab, og hvori det utvidede adjuvansregimet for neratinib administreres over en periode på minst seks måneder, minst 12 måneder, minst 18 måneder, 8 måneder til 5 år eller 12 måneder til tre år.

2. Neratinib eller det farmasøytisk akseptable saltet eller hydratet derav for bruk ifølge krav 1, hvori det utvidede neratinib-adjuvansregimet reduserer frekvensen av tilbakefall av HER-2/neu overekspresjon/amplifisert brystkreft hos pasienten.

3. Neratinib eller det farmasøytisk akseptable saltet eller hydratet derav for bruk ifølge krav 1 eller 2, hvori det utvidede adjuvansregimet for neratinib forbedrer invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS), sykdomsfri overlevelse - duktalt karsinom in situ (DFS-DCIS), distanse sykdomsfri overlevelse (DDFS), og/eller tid til distanse tilbakefall (TTDR) hos pasienten.

4. Neratinib eller det farmasøytisk akseptable saltet eller hydratet derav for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori neratinib eller det farmasøytisk akseptable saltet eller hydratet derav er i form av en enhetsdose.

5. Neratinib eller det farmasøytisk akseptable saltet eller hydratet derav for bruk ifølge krav 4, hvori enhetsdoseformen inneholder fra 0,1 til 300 mg eller fra 2 til 100 mg av neratinib eller det farmasøytisk akseptable saltet eller hydratet derav.

6. Neratinib eller det farmasøytisk akseptable saltet eller hydratet derav for bruk ifølge krav 4 eller 5, hvori enhetsdoseformen er en tablett, en kapsel eller et pulver i poser eller hetteglass.

7. Neratinib eller det farmasøytisk akseptable saltet eller hydratet derav for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 4 til 6, hvori neratinib eller det farmasøytisk akseptable saltet eller hydratet derav administreres oralt fra 1 til 6 ganger daglig.

8. Neratinib eller det farmasøytisk akseptable saltet eller hydratet derav for bruk ifølge krav 7, hvori neratinib eller det farmasøytisk akseptable saltet eller hydratet derav administreres oralt fra 1 til 4 ganger daglig.

9. Neratinib eller det farmasøytisk akseptable saltet eller hydratet derav for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 4 til 8, hvori neratinib eller det farmasøytisk akseptable saltet eller hydratet derav administreres i en dose på 120 mg til 300 mg daglig, eller 240 mg daglig.

10. Neratinib eller det farmasøytisk akseptable saltet eller hydratet derav for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori det farmasøytisk akseptable saltet er et sulfat, sitrat, acetat, oksalat, klorid, bromid, jodid, nitrat, bisulfat, fosfat, surt fosfat, isonikotinat, laktat, salisylat, syresitrat, tartrat, oleat, tannat, pantotenat, bitartrat, askorbat, succinat, maleat, gentisinat, fumarat, glukonat, glukaronat, sakkarat, formiat,

benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat, benzenesulfonat, p-toluensulfonat, 1,1'-metylen-*bis*-(2-hydroksy-3-naftoat), kaproat, laurat, myristat, palmitat, stearat, oleat, linoleat eller linolenatsalt.