

(11) Número de Publicação: **PT 1827500 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 47/48 (2007.10) **A61K 31/704** (2007.10)

A61K 31/4995 (2007.10) **A61K 45/06**

(2007.10)

A61P 35/00 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2005.10.26**

(30) Prioridade(s): **2004.10.26 US 622163 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.09.05**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.05.06**
150/2009

(73) Titular(es):

PHARMA MAR S.A., SOCIEDAD UNIPERSONAL
POLIGONO INDUSTRIAL LA MINA AVDA. DE
LOS REYES, 1 COLMENAR VIEJO 28770

MADRID

ES

ORTHO BIOTECH PRODUCTS L.P.

US

(72) Inventor(es):

ERARD GILLES

US

LARS-AXEL STERNAS

US

OVID TRIFAN

US

HELGI VAN DE VELDE

BE

APRIL TEITELBAUM

US

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **DOXORRUBICINA PEGILADA LIPOSSOMAL EM COMBINAÇÃO COM**
ECTEINESCIDINA 743

(57) Resumo:

RESUMO

**"DOXORRUBICINA PEGILADA LIPOSSOMAL EM COMBINAÇÃO COM
ECTEINESCIDINA 743"**

Um método de tratar o corpo humano do cancro inclui administrar-se uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de uma forma Lipossomal Pegilada da antraciclina Doxorubicina ("PLD"), em combinação com uma quantidade de ET-743 eficaz do ponto de vista terapêutico.

DESCRIÇÃO

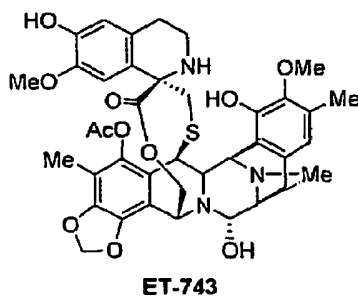
"DOXORRUBICINA PEGILADA LIPOSSOMAL EM COMBINAÇÃO COM ECTEINESCIDINA 743"

A invenção presente diz respeito ao tratamento de cânceros e, em especial, a um tratamento eficaz dos cânceros humanos utilizando a Ecteinasclidina 743 (ET-743) em combinação com outro fármaco.

A Ecteinasclidina 743 (ET-743) é um agente contra o câncer derivado de uma fonte marinha.

ESTADO DOS CONHECIMENTOS ANTERIOR À INVENÇÃO

A Ecteinasclidina 743 (ET-743) é um alcalóide tetrahidroisoquinolinínico isolado do tunicado marinho *Ecteinasclidia turbinata*, tendo a estrutura seguinte:



A ET-743, a sua química, o mecanismo da sua

actuação e o seu desenvolvimento pré-clínico e clínico encontram-se descritos em Kesteren, Ch. Van et al., 2003, *Anti-Cancer Drugs*, **14**(7), páginas 487-502: "Yondelis (trabectedin, ET-743): the development of an anticancer agent of marine origin", e nas referências constantes daquele documento.

A ET-743 possui uma actividade antineoplásica potente contra uma série de xenotransplantes de tumores humanos cultivados em ratinhos atímicos, incluindo o melanoma e os carcinomas do ovário e da mama.

Em ensaios clínicos da fase I da ET-743, obtiveram-se respostas prometedoras em pacientes com sarcoma e com carcinomas da mama e do ovário. Por esta razão, este novo fármaco está hoje em dia sob investigação intensa em diversos ensaios clínicos de fase II em pacientes com cancro com uma diversidade de doenças neoplásicas.

A ET-743 tem efeitos colaterais mielotóxicos e hepatotóxicos. Os pacientes a quem foi administrada a ET-743 por infusão prolongada ao longo de 24-72 horas sofreram mielossupressão e, frequentemente, uma elevação das transaminases e uma colangite subclínica aguda, embora reversíveis caracterizadas por aumentos da fosfatase alcalina (ALP) e/ou da bilirrubina, veja-se por exemplo Ryan D.P. et al., 2001 *Clin. Cancer Res.* **7**, 231: "Phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 administered as a 72-hour continuous intravenous infusion in patients

with solid malignancies"; Puchalski T.A. et al., 2002, Cancer Chemother Pharmacol **50**: 309: "Pharmacokinetics of ecteinascidin 743 administered as a 24-h continuous intravenous infusion to adult patients with soft tissue sarcomas: associations with clinical characteristics, pathophysiological variables and toxicity".

Os estudos pré-clínico de toxicidade aguda levados a cabo em ratinhos, ratos, case e macacos demonstraram consistentemente toxicidade hepática como um efeito colateral importante da ET-743, tal como denotada pelo aumento dos teores plasmáticos de enzimas específicos do fígado e manifestações patológicas de colangite. Recentemente foi caracterizada por histopatologia, microscopia electrónica, imunohistoquímica, bioquímica do plasma e análise face a um conjunto de ADN, a natureza e a extensão das alterações hepatobiliares exercidas pela ET-743 no rato fêmea, espécie que é a mais susceptível face ao potencial hepatotóxico da ET-743, veja-se Donald S. et al., 2002, Cancer Research, **62**: 4256 "Hepatobiliary damage and changes in hepatic gene expression caused by the antitumor drug ecteinascidin 743 (ET-743) in the female rat".

Para além disto, demonstrou-se que um tratamento prévio com dexametasona a dose elevada anulava a hepatotoxicidade mediada pela ET-743 neste modelo animal sem impedir a sua actividade antitumoral, veja-se Donald S. et al., 2003, Cancer Research, **63**: 5903-5908: "Complete protection by high-dose dexamethasone against the

hepatotoxicity of the novel antitumor drug ecteinascidin-743 (ET-743) in the rat" e no WO 02/36.135. A protecção por um tratamento prévio com dexametasona era acompanhada por uma redução espectacular nos teores hepáticos da ET-743, indicando tentativamente um elevado desempenho hepático de expulsão da ET-743, talvez via enzimas metabólicos induzidos, a título de mecanismo através do qual a dexametasona exercia seu efeito positivo, isto é, através de um aumento da taxa de destoxificação metabólica da ET-743.

A Doxorubicina é uma antraciclina antibiótica citotóxica isolada do *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Sabe-se que a Doxorubicina provoca sobretudo mielotoxicidade, quando administrada por si só.

Indica-se ao leitor o WO 02/36.135, publicado a 10 de Maio de 2002, para conhecer as composições e as utilizações da ET-743 com outros fármacos no tratamento do cancro. Ensaio *in vitro* indicaram existirem efeitos mais do que aditivos para a combinação de ET-743 com diversos outros fármacos. Em especial, observaram-se efeitos de sinergia *in vitro* contra tumores de sarcoma humano. Investigaram-se composições e utilizações da ET-743 com a antraciclina Doxorubicina. Neste estudo não se estudou em pormenor a toxicidade das combinações.

Pode obter-se mais um conjunto de informações quanto à dosagem, horários de administração e administração de ET-743 por si só ou em combinação, no WO 00/69.441, WO 02/36.135, WO 03/039.571 e PCT/GB2004/002.319.

Ainda existe uma necessidade de se proporcionarem mais terapias que permitam um tratamento efectivo de mamíferos, em especial de seres humanos, com a ET-743, enquanto diminuem ou eliminem os seus efeitos colaterais tóxicos minimizando outros efeitos adversos.

DESENHO DA INVENÇÃO

A Figura 1 ilustra a Concentração Plasmática Média da ET-743 (também referida como Trabectedina ao longo dos Exemplos) em função do tempo após o início da infusão, enquanto a Figura 1A diz respeito a resultados obtidos a partir do estudo presente e a Figura 1B diz respeito a resultados apresentados em Van Kestern *et al.* ("Clinical Pharmacology of the novel marine-derived anticancer agent Ecteinascidin 743 administered as a 1- and 3-hour infusion in a phase I study; *Anticancer Drugs*; **13**(4); 381-393; 2002).

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

Esta invenção diz respeito a produtos de combinação, a tratamentos com combinações de fármacos e ao tratamento de pacientes que sofram de cancro, que tenham menos efeitos tóxicos indesejáveis, e menos severos.

De acordo com um seu aspecto, a invenção proporciona um tratamento do cancro no corpo humano que

inclui administrar-se uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de uma forma Pegilada (*sob uma forma derivada de polietilenoglicol*) Lipossomal da antraciclina Doxorubicina ("PLD"), em combinação com uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico da ET-743. O animal será preferivelmente um ser humano.

CONCRETIZAÇÕES DA INVENÇÃO

Verificou-se surpreendentemente que a combinação de ET743 com PLD pode levar a uma eficácia anti-tumoral aumentada enquanto em simultâneo apresenta uma menor mielotoxicidade e uma menor cardiotoxicidade. Para além disto, a combinação de ET-743 com PLD é sinérgica.

O PLD é cloridrato de Doxorubicina (HCl) sob uma forma Pegilada Lipossomal. O encapsulamento em lipossomas torna-a adequada para administração endovenosa. Os lipossomas são vesículas microscópicas compostas por uma dupla camada fosfolipídica, que são capazes de encapsular fármacos activos. A "Pegilação" refere-se a quando os lipossomas são formulados com metoxipolietilenoglicol ligado à sua superfície (MPEG). A encapsulação em lipossomas pode afectar substancialmente as propriedades funcionais de um fármaco relativas às desse fármaco não encapsulado. Para além disto, diferentes produtos farmacológicos lipossomais podem diferir uns dos outros na composição química e na forma física dos lipossomas. Essas diferenças podem afectar de forma substancial as propriedades funcionais dos

produtos farmacêuticos lipossomais. O Doxil™ é um exemplo de uma forma Pegilada Lipossomal de Doxorubicina comercialmente disponível.

Uma combinação de PLD com ET-743 é eficaz apresentando uma mielotoxicidade diminuída e uma cardiotoxicidade diminuída em comparação com as toxicidades observadas utilizando uma combinação de Doxorubicina e ET-743.

A maior eficácia anti-tumoral verifica-se em comparação com tratamento recorrendo a ET743 por si só. Verificou-se que a combinação de PLD com ET-743 é tolerada até uma extensão tal em que ambos os fármacos podem ser administrados a doses terapêuticas totais, ou quase totais, durante períodos de tempo prolongados.

Num seu aspecto, a invenção presente diz respeito a uma composição para o tratamento do cancro no corpo humano, incluindo ET-743 e PLD, que é eficaz com toxicidade reduzida em comparação com a toxicidade observada utilizando uma combinação de Doxorubicina e ET-743. Em especial, a combinação de ET-743 com PLD demonstra uma menor mielotoxicidade e uma menor cardiotoxicidade.

Noutro aspecto, a invenção presente diz respeito a um estojo medicinal para se administrar a ET-743 em combinação com PLD, incluindo um fornecimento de ET-743 em unidades de dosagem que chega para pelo menos um ciclo, em que cada unidade de dosagem contém a quantidade apropriada

de ET-743 para os tratamentos definidos e um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico, bem como instruções impressas para se administrara ET-743 de acordo com o calendário de administração.

Noutro aspecto, a invenção diz respeito à utilização de ET-743 na preparação de um medicamento para um tratamento eficaz do cancro no corpo humano por terapia de combinação empregando ET-743 com PLD.

Pretende-se que o termo "combinação", tal como utilizado todo ao longo da especificação, inclua a administração dos agentes terapêuticos na mesma formulação farmacêutica ou em formulações farmacêuticas separadas, ao mesmo tempo ou em alturas diferentes.

Num aspecto adicional, a invenção diz respeito à utilização de PLD na preparação de um medicamento para um tratamento eficaz do cancro no corpo humano, por terapia de combinação empregando PLD com ET-743. O tratamento é eficaz com mielotoxicidade e cardiotoxicidade reduzidas e é também notável pela ausência tanto de mucosite como de alopecia.

Num aspecto adicional, a invenção presente diz respeito a aumentar a eficiência anti-tumoral da ET-743 no tratamento do cancro no corpo humano que inclua administrar-se uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico da ET-743 em combinação com uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de PLD.

A invenção também proporciona um tratamento para o cancro no corpo humano que inclua administrar-se uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de PLD em combinação com uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de ET-743. O mamífero será de preferência um ser humano.

Pretende-se que o termo "ET-743" inclua qualquer sal, éster, solvato, hidrato aceitável do ponto de vista farmacêutico que, administrado a um paciente, seja capaz de proporcionar (directa ou indirectamente) o composto tal como descrito neste documento. No entanto, entender-se-á que os sais que não são aceitáveis do ponto de vista farmacêutico também se encontram no âmbito da invenção uma vez que eles podem ser úteis para a preparação de sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico. A preparação de sais pode ser levada a cabo por métodos conhecidos na técnica.

A ET-743 é fornecida e armazenada sob a forma de um produto estéril liofilizado, constituído por ET-743 e excipiente numa formulação adequada para utilização terapêutica, em especial numa formulação que contenha manitol e um sal fosfato, tamponizada a um valor adequado do pH.

A administração das composições é adequadamente feita por injeção endovenosa. A administração pode ser levada a cabo em contínuo ou periodicamente respeitando a

dose máxima tolerada (MTD). Todo ao longo da especificação, MTD diz respeito à dose máxima à qual menos de um terço dos sujeitos de um grupo de estudo de teores de dose padece de toxicidade limitativa da dose (DLT).

Podem proporcionar-se ET-743 e PLD a título de medicamentos em separado para administração no mesmo momento ou em alturas diferentes. Preferivelmente proporcionam-se ET-743 e PLD como medicamentos em separado para administração em alturas diferentes. Quando são administrados em separado em alturas diferentes, quer a ET-743 quer o PLD podem ser administrados em primeiro lugar; no entanto é preferível administrar primeiro o PLD e em seguida a ET-743.

Os períodos de infusão típicos são de até 72 horas, mais preferivelmente 1-24 horas, sendo de 1-6 horas o período mais preferido. Quando são proporcionados PLD e ET-743 sob a forma de medicamentos em separado para administração em alturas diferentes, os períodos de infusão para cada um deles podem ser diferentes.

Os períodos de infusão para o PLD são em geral de até 6 horas, mais preferivelmente de 1-3 horas, sendo de 1-2 horas o valor mais preferido de todos. Os períodos de infusão da ET-743 são em geral de 24 horas, mais preferivelmente de cerca de 1, cerca de 3 ou cerca de 24 horas. São especialmente desejáveis períodos de infusão curtos, que permitam a administração do tratamento sem ser

necessária uma permanência no hospital de um dia para o outro.

Entender-se-á que a dosagem correcta das composições deste aspecto da invenção variará de acordo com a formulação específica, o modo de aplicação, e o local específico do hospedeiro e do tumor que se pretende tratar. Também se levarão em conta outros factores tais como a idade, a massa corporal, o sexo, a dieta, a altura da administração, a taxa de excreção, o estado do hospedeiro, as combinações de fármacos, as sensibilidades de reacção e a severidade da doença. Todas as dosagens estão expressas em miligramas (mg) por metro quadrado (m^2) de área superficial do corpo. Uma vez que neste método da invenção o PLD e a ET-743 são utilizados em combinação, a dosagem de cada um deles é ajustada para proporcionar resposta clínica óptima.

Na invenção presente, são utilizadas dosagens de PLD de até $50 \text{ mg}/m^2$, mais preferivelmente de $25\text{-}45 \text{ mg}/m^2$, sendo a mais preferida $30\text{-}40 \text{ mg}/m^2$, e cerca de $30 \text{ mg}/m^2$ a mais preferida de todas. São utilizadas dosagens de ET-743 de até $1,3 \text{ mg}/m^2$, mais preferivelmente $0,4\text{-}1,2 \text{ mg}/m^2$, sendo a mais preferida de $1,1 \text{ mg}/m^2$.

De acordo com uma concretização preferida deste aspecto da invenção, administra-se por via endovenosa $25\text{-}45 \text{ mg}/m^2$ de PLD e em seguida $1,3 \text{ mg}$ de ET-743, também por via endovenosa. Mais preferivelmente, administra-se $30 \text{ mg}/m^2$ de

PLD e em seguida cerca de $1,1 \text{ mg/m}^2$ de ET-743. Administra-se preferivelmente o PLD ao longo de um período de infusão de até 6 horas, mais preferivelmente de 1-2 horas, de preferência durante 1 hora. Administra-se a ET-743 preferivelmente ao longo de um período de infusão de cerca de 1, de cerca de 3 ou de cerca de 24 horas.

A administração da combinação é levada a cabo em ciclos no método de aplicação da invenção. São aplicadas infusões endovenosas de PLD e de ET-743 aos pacientes tipicamente de 3 em 3 semanas, permitindo uma fase de repouso em cada ciclo na qual os pacientes recuperam. A duração preferida de cada ciclo é tipicamente de 3 a 4 semanas; podem administrar-se diversos ciclos, consoante a necessidade. Podem levar-se a cabo atrasos na administração de doses e/ou diminuições de doses e ajustamentos do calendário consoante a tolerância individual dos pacientes aos tratamentos.

De acordo com uma concretização especialmente preferida, de 3 em 3 semanas administram-se a um paciente cerca de 30 mg/m^2 de PLD ao longo de um período de infusão de cerca de 1 hora seguindo-se a administração de cerca de $1,1 \text{ mg/m}^2$ de ET-743 ao longo de um período de infusão de cerca de 3 horas.

Utilizando um regime de doseamento de acordo com o que se utiliza nestas concretizações preferidas, verificou-se que a combinação é bem tolerada quando ambos

os fármacos são administrados às doses terapêuticas totais, ou quase totais, durante períodos de tempo prolongados.

Sabe-se que a dose total de ET-743 é de 1,3 mg/m² quando ela é administrada como agente único ao longo de 3 horas. A dose total de PLD tal como é correntemente utilizado na prática clínica é de 10 mg/m² por semana, quando é administrado a título de agente único.

Os números que se seguem indicam que a utilização de PLD em combinação com ET-743 permite que seja tolerado um aumento da dose de ET-743, em comparação com a utilização de Doxorubicina. Um estudo de Fase I de aumento da dose de Doxorubicina (60 mg/m²) em combinação com ET-743, administrada ao longo de 3 horas, apenas suportava uma dose de ET-743 de 0,7 mg/m². Num estudo de Fase I de aumento de dose com 30 mg/m² de PLD em combinação com ET-743 administrada ao longo de 3 horas, podia aumentar-se a ET-743 até 1,1 mg/m².

Portanto e sob um seu outro aspecto, a invenção presente diz respeito a maximizar a dose tolerada de ET-743 num tratamento do cancro no corpo humano eu incluia administrar-se uma quantidade eficaz de ET-743 em combinação com uma forma Pegilada Lipossomal de Doxorubicina.

Em resumo, a combinação de ET-743 com PLD permite uma terapêutica eficaz do cancro em seres humanos, com menor mielotoxicidade e menor cardiotoxicidade. Em ensaios

de Fase I utilizando ET-743 em conjunto com PLD, obtiveram-se respostas mensuráveis que demonstraram a existência de benefícios clínicos para pacientes com sarcoma de tecidos moles, e com cancro do ovário e da cabeça e pescoço.

A cardiotoxicidade marcadamente diminuída exibida significa que as combinações para utilização neste aspecto da invenção podem ser administradas com uma base de longo prazo. Para além disto, as combinações são notáveis pela ausência de efeitos tanto de mucosite como de alopecia.

O Exemplo 1 mostra os resultados de um estudo para avaliar a MTD da ET-743 em combinação com 30 mg/m² de PLD, em conjunto com os resultados de ensaios da Fase I. O valor de MTD do ET743 em combinação com 30 mg/m² de PLD foi estabelecido como sendo de 1,1 mg/m² no decurso dos tratamentos.

Em resumo, esta invenção proporciona portanto um tratamento, a utilização dos compostos na preparação de uma composição para o tratamento do cancro, e concretizações relacionadas. A invenção presente também abarca composições da invenção para utilização em tratamentos.

A invenção presente também diz respeito a preparações farmacêuticas, incluindo um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico, as quais contenham a título de ingrediente activo um composto, ou compostos, da invenção, bem como os processos para as preparar.

O exemplo seguinte ilustra em mais pormenor a invenção.

Para proporcionar uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas contidas neste documento não estão qualificadas com a expressão "cerca de". Deve entender-se que, quer se utilize a expressão "cerca de" de forma explícita quer não, qualquer quantidade descrita neste documento pretende significar o valor que de facto se refere, e que também se pretende signifique a aproximação a esse valor apresentado que poderia ter sido razoavelmente inferida com base em conhecimentos médios de especialistas da técnica, incluindo equivalentes e aproximações devidos às condições experimentais e/ou de medição do valor apresentado referido.

EXEMPLOS DA INVENÇÃO

Todo ao longo do Exemplo também se faz referência à Ecteinascidina 743 (ET-743) sob a designação de Trabectedina.

Exemplo 1

Levou-se a cabo um ensaio de Fase I com combinações de PLD com trabectedina. O objective deste estudo foi a determinação da dose máxima tolerada (MTD) de trabectedina em combinação com PLD 30 mg/m² administrada a cada 21 dias. Era objectivos adicionais a determinação do

perfil de segurança desta combinação de fármacos e a avaliação da farmacocinética da trabectedina e do PDL quando administrados em combinação. A dose máxima tolerada (MTD) relaciona-se com a dose mais elevada à qual menos de um terço dos indivíduos do grupo em que se experimentam os teores de dose sofra de toxicidade limitativa da dose (DLT).

Concebemos um ensaio para determinação da dose com uma dose fixa de PLD de 30 mg/m² administrada por via endovenosa ao longo de uma hora, seguindo-se imediatamente uma de seis doses de trabectedina (0,4, 0,6, 0,75, 0,9, 1,1, e 1,3 mg/m²), administradas por via endovenosa ao longo de 3 horas. Repetiu-se este tratamento a cada 21 dias.

Incluíram-se nos critérios de admissão ao estudo testes normais de função hepática, uma exposição prévia limitada à doxorubicina (dose inferior a 250 mg/m²), função cardíaca normal e uma classificação de 0 ou de 1 no *Performance Status* (Estado do Desempenho) (PS) utilizado pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (Grupo Oriental de Cooperação em Oncologia) (ECOG).

Foram tratados trinta pacientes, 14 com sarcomas, 2 com cancro do ovário, 2 com cancro pancreático, 2 com carcinoma da cabeça e pescoço, 1 com cancro da bexiga, 1 com cancro da mama, 1 com cancro gástrico, 1 com NSCLC, 1 com SCLC e mais 5 com outros tipos de cancro (Tabela 1).

Tabela 1: Características de Linha de Base de Doença

Período desde o Diagnóstico até à 1ª Dose, Meses	
N	30
Média (DP)	37,4 (43,8)
Mediana	25,5
Gama	1,2-216,0
Período desde a Última Quimioterapia até à 1ª Dose, Meses	
N	22
Média (DP)	3,54 (3-0)
Mediana	2,6
Gama	0,9-12,8
Histologia	
N	30
Bexiga	1
Mama	1
Cabeça e Pescoço	2
NSCLC	1
Ovário	2
Pancreático	2
Sarcoma	14
Gástrico	1
SCLC	1
Outros	5

Nove pacientes dos 30 apresentavam um Estado de Desempenho (PS) de 0 (Completamente activos, capazes de levar a cabo todo o desempenho anterior à doença, sem restrições). A Tabela 2 mostra os dados demográficos dos pacientes tratados.

Tabela 2 Dados Demográficos

	Total
Sexo, n (%)	
N	30
Feminino	17 (57)
Masculino	13 (43)
Raça, n (%)	
N	30
Negra	1 (3)
Branca	29 (97)
Idade em Anos	
N	30
Categoria, n (%)	
18 - 60	25 (83)
>60	5 (17)
Média (DP)	51,5 (13,8)
Mediana	53.0
Gama	20 - 78
Classificação ECOG da Linha de Base, n (%)	
N	30
0	9 (30)
1	21 (70)

Os pacientes haviam sido alvo de pré-medicação forte: 23/30 tinham recebido 1-5 quimioterapias anteriores (mediana 3), 15/30 radioterapia anterior, e 27/30 ressecção cirúrgica anterior (Tabela 3).

Tabela 3: Terapia Anterior

N=30	
Terapia Sistêmica Anterior, n (%)	
Não	7 (23)
Sim	23 (77)
Cirurgia Anterior, n (%)	
Não	3 (10)
Sim	27 (90)
Radioterapia Anterior, n (%)	
Não	15 (50)
Sim	15 (50)

As Tabelas 4a e 4b ilustram o número (N) de pacientes expostos a cada dose de ET-743, a duração do tratamento e a intensidade da dose.

Tabela 4a: Exposição ao Tratamento: Duração e Intensidade de Dose do Tratamento

	ET743 0,4 mg/m ² (N=3)	ET743 0,6 mg/m ² (N=3)	ET743 0,75 mg/m ² (N=3)
Duração Total do Tratamento, Semanas			
Média (DP)	39,4 (37,4)	31,5 (37,1)	24,2 (31,7)
Mediana	24,0	14,4	6,0
Gama	12,1 - 82,0	6,0 - 74,0	5,9 - 60,9
Número Total de Ciclos			
Média (DP)	13,0 (12,3)	10,0 (12,2)	7,7 (9,8)
Mediana	8,0	4,0	2,0
Gama	4 - 27	2 - 24	2 - 19
Intensidade Relativa de Dose Global de ET-743			

(continuação)

	ET743 0,4 mg/m ² (N=3)	ET743 0,6 mg/m ² (N=3)	ET743 0,75 mg/m ² (N=3)
Média (DP)	1,1 (0,2)	0,9 (0,1)	1,0 (0,0)
Mediana	1,0	1,0	1,0
Gama	1,0 -1,3	0,8 - 1,0	0,9 - 1,0
Intensidade Relativa de Dose Global de PLD			
Média (DP)	0,9 (0,1)	0,9 (0,1)	0,9 (0,2)
Mediana	1,0	1,0	1,0
Gama	0,8 -1,0	0,8 - 1,0	0,7-1,0

Tabela 4b: Exposição ao Tratamento: Duração e Intensidade de Dose do Tratamento

	ET743 0,9 mg/m ² (N=3)	ET743 1,1 mg/m ² (N=12)	ET743 1,3 mg/m ² (N=6)	Total (N=30)
Duração Total do Tratamento, Semanas				
Média (DP)	6,0 (0,0)	14,6 (11,1)	25,7 (11,3)	21,1 (20,5)
Mediana	6,0	11,1	25,5	13,0
Gama	6,0-6,0	3,0-42,0	7,1-39,9	3,0-82,0
Número Total de Ciclos				
Média (DP)	2,0 (0,0)	4,8 (3,8)	8,2 (3,8)	6,8 (6,7)
Mediana	2,0	3,5	8,0	4,0
Gama	2-2	1-14	2-13	1-27
Intensidade Relativa de Dose Global de ET-743				
Média (DP)	1,1 (0,0)	0,9(0,1)	0,8(0,1)	0,9(0,1)
Mediana	1,0	0,9	0,7	1,0
Gama	0,9-1,0	0,8 -1,0	0,7-1,0	0,7-1,3
Intensidade Relativa de Dose Global de PLD				
Média (DP)	1,0 (0,0)	0,9(0,1)	0,8(0,1)	0,9(0,1)
Mediana	1,0	0,9	0,7	0,9
Gama	0,9-1,0	0,7-1,0	0,7-0,9	0,7-1,0

As piores toxicidades no tratamento relacionadas com o fármaco, com as classificações de 3 e 4, foram mínimas, limitadas a neutropenia e aumento das transaminases.

As Tabelas 5a e 5b mostram os acontecimentos adversos de Grau 3 e 4 relacionados como fármaco que foram mais frequentemente declarados em pelo menos 5 % dos sujeitos. Estão incluídos os acontecimentos adversos reportados em qualquer altura durante a primeira dose de tratamento e até 30 dias depois da última dose. Para definir o grau de toxicidade utilizaram-se os critérios habituais da NCI.

Tabela 5a Acontecimentos Adversos Relacionados com o Fármaco

	ET743 0,4 mg/m ² (N=3)	ET743 0,6 mg/m ² (N=3)	ET743 0,75 mg/m ² (N=3)
Nº total de sujeitos com AA de Graus 3/4 relacionados com o fármaco	0	1	0
Fígado e Sistema Biliar	0	0	0
Aumento de SGPT	0	0	0
Aumento de SGOT	0	0	0
Outras	0	1	0
Eritrodisestesia Palmar-Plantar	0	0	0
Reacção Alérgica	0	0	0
Náusea	0	1	0

Tabela 5b Acontecimentos Adversos Relacionados com o Fármaco

	ET743 0,9 mg/m ² (N=3)	ET743 1,1 mg/m ² (N=12)	ET743 1,3 mg/m ² (N=6)	Total (N=30)
Nº total de sujeitos com AA de Graus 3/4 relacionados com o fármaco	0	10	6	17-
Fígado e Sistema Biliar	0	6	3	9
Aumento de SGPT	0	6	3*	9

(continuação)

	ET743 0,9 mg/m ² (N=3)	ET743 1,1 mg/m ² (N=12)	ET743 1,3 mg/m ² (N=6)	Total (N=30)
Aumento de SGOT	0	1	2*	3
Outras	0	4	2	7
Eritrodisestesia Palmar-Plantar	0	2	2	4
Reacção Alérgica	0	2	0	2
Náusea	0	1	0	2

* DLT (toxicidade limitativa da dose): 2 pacientes sofreram uma 4 elevação da SGPT de Grau 4 durante o ciclo 1.

Para além disto, as Tabelas 6a e 6b mostram quais os acontecimentos adversos relacionados com o fármaco que foram reportados.

Tabela 6a Acontecimentos Adversos Relacionados com o Fármaco

	ET743 0,4 mg/m ² (N=3)	ET743 0,6 mg/m ² (N=3)	ET743 0,75 mg/m ² (N=3)
Nº total de sujeitos com SAE	0	0	0
Náusea/Vómitos	0	0	0

Tabela 6b Acontecimentos Adversos Relacionados com o Fármaco

	ET743 0,9 mg/m ² (N=3)	ET743 1,1 mg/m ² (N=12)	ET743 1,3 mg/m ² (N=6)	Total (N=30)
Nº total de sujeitos com SAE	0	1	0	1
Náusea/Vómitos	0	1	0	1

De entre 18 sujeitos que não concluíram o tratamento só um dos sujeitos terminou o tratamento devido

a um acontecimento adversos relacionado com o fármaco (Tabelas 7a e 7b).

Tabela 7a: Disposição/Razões do Sujeito para terminar o Tratamento

	ET743 0,4 mg/m ² (N=3)	ET743 0,6 mg/m ² (N=3)	ET743 0,75 mg/m ² (N=3)
Em decurso (Ciclos)	1 (27+)	1 (24+)	1 (19+)
Terminaram	2	2	2
Morte	0	0	0
AA Relacionado com o Fármaco (síndrome mão-pé)	0	0	0
Progressão da Doença	2	1	2
Escolha do Sujeito	0	1	0

Tabela 7b: Disposição/Razões do Sujeito para terminar o Tratamento

	ET743 0,9 mg/m ² (N=3)	ET743 1,1 mg/m ² (N=12)	ET743 1,3 mg/m ² (N=6)	Total (N=30)
Em decurso (Ciclos)	0	6 (8+)	3 (13+)	12
Terminaram	3	6	3	18
Morte	0	0	1	1
AA Relacionado com o Fármaco (síndrome mão-pé)	0	1	0	1
Progressão da Doença	3	5	2	15
Escolha do Sujeito	0	0	0	1

Cinco pacientes, três deles com sarcoma de tecidos moles, um com cancro do ovário e um com cancro da cabeça e pescoço, apresentaram resposta parcial. Catorze

(14) pacientes adicionais (cinco com sarcoma, e um de cada com tumor carcinóide, e cancros pancreático, da bexiga, da cabeça e do pescoço, da tiróide, da mama, gástrico, SCLC e do ovário) manifestaram doença estável durante > 3 meses (Tabelas 8a e 8b).

Tabela 8a: Melhor Resposta Global

Melhor Resposta	ET743 0,4 mg/m ² (N=3)	ET743 0,6 mg/m ² (N=3)	ET743 0,75 mg/m ² (N=3)
PR	1 Sarcoma	0	0
		1 Sarcoma	
SD	1 Pancreático	1 da Bexiga	1 da Tiróide
	1 Tumor Carcinóide	1 Cabeça & Pescoço	

Tabela 8b: Melhor Resposta Global

Melhor Resposta	ET743 0,9 mg/m ² (N=3)	ET743 1,1 mg/m ² (N=12)	ET743 1,3 mg/m ² (N=6)
			1 Papilar seroso AC
PR	0	1 Sarcoma (PNET)	1 Sarcoma
			1 Cabeça & Pescoço
		3 Sarcoma	
SD	0	1 da Mama	1 do Ovário
		1 Gástrico	1 Sarcoma
		1 SCLC	

A administração concomitante de PLD não tem um impacto na farmacocinética (PK) da trabectedina. Com base na análise preliminar da farmacocinética, os valores da CL da trabectedina (expulsão sistémica após uma dose endovenosa), da $t_{1/2}$ (vida média) e de Vss (volume aparente da distribuição no estado estacionário) encontram-se adentro da gama observada quando a trabectedina é administrada por

si só (dados relativos ao controlo histórico) (Figura 1, Tabela 9).

Tabela 9: Parâmetros Farmacocinéticos Médios Não Compartimentados da Trabectedina

	Dose (mg/m ²)	N	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng*h/mL)	Cl (l/h/m ²)	Vss (l/m ²)	T _{1/2} (h)
PLD 30 mg/m ²	0,9	3	6	39	23	1425	93
Infusão durante 1 hora + ET-743 3 horas	1,1	3	6	42	26	1113	65
Infusão	1,3	2	7	31	44	962	47

A partir deste estudo concluímos que a MTD da trabectedina é de 1,1 mg/m² quando ela é administrada em combinação com PLD a 30 mg/m². Foi demonstrado que esta combinação é bem tolerada quando ambos os fármacos são administrados a doses terapêuticas totais (ou quase totais) durante períodos de prolongados de tempo. A dose recomendada para este tratamento de combinação é de 1,1 mg/m² de trabectedina mais 30 mg/m² de PDL.

Para além disto, demonstrou-se que a farmacocinética da trabectedina não havia claramente sofrido qualquer alteração devida à administração concomitante de PDL.

Lisboa, 28 de Julho de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. A utilização de ET-743 na preparação de um medicamento para o tratamento eficaz do cancro no corpo humano por terapia de combinação empregando uma quantidade terapêutica eficaz de ET-743 com uma quantidade terapêutica eficaz de uma forma Pegilada Lipossomal da antraciclina Doxorubicina ("PLD").

2. A utilização de PLD na preparação de um medicamento para um tratamento eficaz do cancro no corpo humano por terapia de combinação empregando uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de PLD com uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de ET-743.

3. A utilização de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, em que a combinação de ET-743 com PLD seja sinérgica.

4. A utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que as referidas quantidades eficazes do ponto de vista terapêutico de ET-743 e de PLD sejam administradas integrando os mesmos medicamentos, ou sejam proporcionadas sob a forma de medicamentos em separado para serem administrados ao mesmo tempo ou em alturas diferentes.

5. a utilização de acordo com a reivindicação

4, em que as referidas quantidades eficazes do ponto de vista terapêutico de ET-743 e de PLD sejam proporcionadas sob a forma de medicamentos em separado para serem administrados em alturas diferentes.

6. A utilização de acordo com a reivindicação 5, em que a quantidade de PLD eficaz do ponto de vista terapêutico referida seja administrada antes da administração da a quantidade de ET-743 eficaz do ponto de vista terapêutico referida.

7. A utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que as quantidades eficazes do ponto de vista terapêutico referidas, tanto de PLD como de ET-743 sejam administradas por injeção endovenosa.

8. A utilização de acordo com a reivindicação 7, em que o período de infusão para a injeção endovenosa seja de até 6 horas para a quantidade eficaz de PLD do ponto de vista terapêutico referida e de até 24 horas para a quantidade eficaz de ET-743 do ponto de vista terapêutico referida.

9. A utilização de acordo com a reivindicação 8, na qual o período de infusão para injeção endovenosa seja de 1-2 horas para a quantidade eficaz de PLD do ponto de vista terapêutico referida, e de cerca de 3 horas para a quantidade eficaz de ET-743 do ponto de vista terapêutico referida.

10. A utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 to 9, na qual as infusões sejam levadas a cabo com um intervalo de 3 a 4 semanas.

11. A utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, na qual se administre uma quantidade eficaz de PLD do ponto de vista terapêutico numa dosagem de até 50 mg/m^2 , seguida por uma quantidade de ET-743 eficaz do ponto de vista terapêutico para ser administrada numa dosagem de até $1,3 \text{ mg/m}^2$.

12. A utilização de acordo com a reivindicação 11, na qual a quantidade eficaz de PLD do ponto de vista terapêutico referida seja administrada numa dosagem de $30\text{-}40 \text{ mg/m}^2$ ao longo de um período de infusão de 1-2 horas, seguida pela referida quantidade eficaz de ET-743 do ponto de vista terapêutico que seja administrada numa dosagem de cerca de $1,1 \text{ mg/m}^2$ ao longo de um período de infusão de cerca de 3 horas.

13. A utilização de acordo com a reivindicação 12, na qual a quantidade eficaz de PLD do ponto de vista terapêutico referida seja administrada numa dosagem de 30 mg/m^2 ao longo de um período de infusão de 1 hora, seguida pela referida quantidade eficaz de ET-743 do ponto de vista terapêutico que seja administrada numa dosagem de $1,1 \text{ mg/m}^2$ ao longo de um período de infusão de cerca de 3 horas.

14. A utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o paciente sofra de um cancro seleccionado de entre Sarcoma dos tecidos moles, cancro do ovário e cancro da cabeça e pescoço.

15. Um estojo medicinal para administrar BT-743 em combinação com PLD, incluindo um fornecimento de ET-743 em unidades de dosagem para pelo menos um ciclo, em que a unidade de dosagem contenha a quantidade apropriada de ET-743 para uma utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14 e um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico, bem como instruções impressas para a administração da ET-743 numa utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14.

16. Um estojo medicinal para se administrar a ET-743 em combinação com PLD, incluindo um fornecimento de ET-743 em unidades de dosagem, em que cada uma das referidas unidades de dosagem contenha uma quantidade de ET-743 para a sua administração eficaz do ponto de vista terapêutico em combinação com PLD.

17. Um estojo medicinal para se administrar a PLD em combinação com ET-743, incluindo um fornecimento de PLD em unidades de dosagem, em que cada uma das referidas unidades de dosagem contenha uma quantidade de PLD para a sua administração eficaz do ponto de vista terapêutico em combinações com ET-743;

18. Um estojo medicinal para se administrar a ET-743 em combinação com PLD, incluindo tanto um fornecimento de ET-743 de acordo com a reivindicação 16 e um fornecimento de PLD de acordo com a reivindicação 17.

19. Um estojo medicinal de acordo com a reivindicação 16 ou a 18, incluindo também instruções para se administrar a ET-743 de acordo com um calendário de doseamento.

20. Um estojo medicinal de acordo com a reivindicação 17 ou a 18, incluindo também instruções para se administrar o PLC de acordo com um calendário de doseamento.

21. Uma combinação para utilização no cancro do corpo humano, incluindo quantidades eficazes do ponto de vista terapêutico de ET-743 e de PLD que integrem o mesmo medicamento ou sejam proporcionadas em medicamentos em separado, para administração em simultâneo ou em alturas diferentes.

22. Uma combinação de acordo com a reivindicação 21, em que as referidas quantidades eficazes do ponto de vista terapêutico de ET-743 e de PLD sejam proporcionadas em medicamentos em separado, para administração em simultâneo ou em alturas diferentes.

23. As combinações de acordo com a reivindicação

22, em que as referidas quantidades eficazes do ponto de vista terapêutico de ET-743 e de PLD sejam proporcionadas em medicamentos em separado, para administração em alturas diferentes.

24. Uma combinação de acordo com a reivindicação 23, na qual a referida quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de PLD seja administrada antes da administração da referida quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de ET-743.

25. Uma combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 24, na qual as quantidades eficazes do ponto de vista terapêutico de PLD e de ET-743 referidas sejam administradas por injeção endovenosa.

26. Uma composição farmacêutica que inclua uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de ET743, uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de doxorubicina e um veículo farmacêutico, em que a doxorubicina esteja formulada sob uma forma Pegilada Lipossomal.

Lisboa, 28 de Julho de 2009

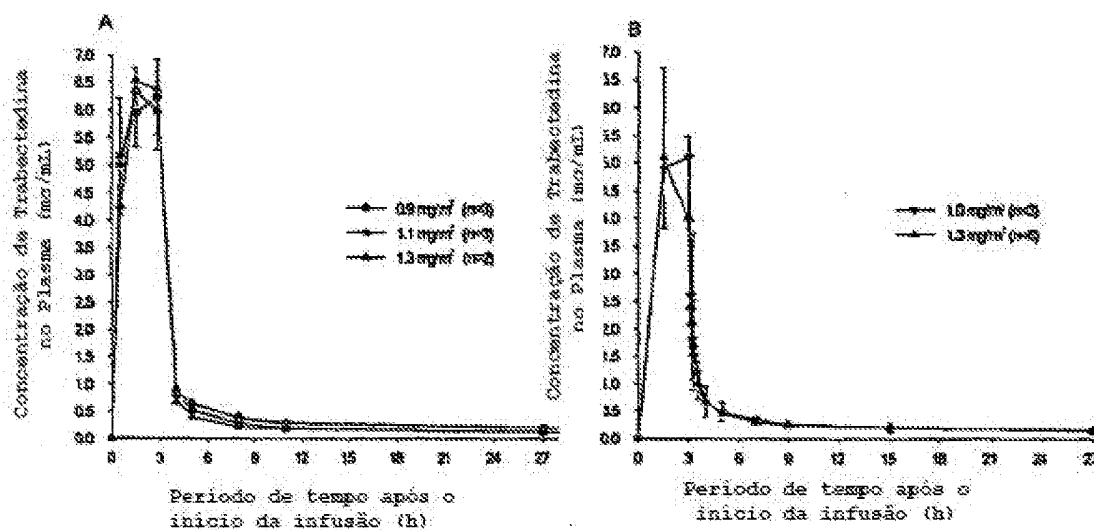


Figura 1: Concentração Média (DP) de Trabectedina no Plasma

Figura A: Resultados do estudo presente

Figura B: Dados anteriormente apresentados em Kestern, e tal. (2002)*. A ET-743 foi administrada aos pacientes por infusão com a duração de 3 horas.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 0238135 A
- WO 0069441 A
- WO 03039571 A
- GB 2004002319 W

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- KESTEREN, CH. VAN et al. *Anti-Cancer Drugs*, 2003, vol. 14 (7), 487-502
- RYAN D.P. et al. *Clin Cancer Res*, 2001, vol. 7, 231
- PUCHALSKI T.A. et al. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2002, vol. 50, 309
- DONALD S. et al. *Cancer Research*, 2002, vol. 62, 4256
- DONALD S. et al. *Cancer Research*, 2003, vol. 63, 5903-5908
- VAN KESTERN et al. Clinical Pharmacology of the novel marine-derived anticancer agent Ecteinascidin 743 administered as a 1- and 3-hour infusion in a phase I study. *Anticancer Drugs*, 2002, vol. 13 (4), 381-393