



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 326 825**

(51) Int. Cl.:

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01)

A61K 31/4995 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05803151 .9**

(96) Fecha de presentación : **26.10.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1827500**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

(54) Título: **Doxorubicina liposomal pegilada en combinación con ecteinascidina 743.**

(30) Prioridad: **26.10.2004 US 622163 P**

(73) Titular/es: **Pharma Mar S.A., Sociedad Unipersonal
Polígono Industrial La Mina
Avda. de los Reyes, 1
28770 Colmenar Viejo, Madrid, ES
Ortho Biotech Products L.P.**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.10.2009

(72) Inventor/es: **Gilles, Erard;
Sternas, Lars-Axel;
Trifan, Ovid;
Van de Velde, Helgi y
Teitelbaum, April**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.10.2009

(74) Agente: **Arias Sanz, Juan**

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

Doxorubicina liposomal pegilada en combinación con ecteinascidina 743.

5 La presente invención se refiere al tratamiento de cánceres y, en particular, a un tratamiento eficaz de cánceres humanos usando ecteinascidina 743 (ET-743) en combinación con otro fármaco.

La ecteinascidina 743 (ET-743) es un agente anticancerígeno procedente de una fuente marina.

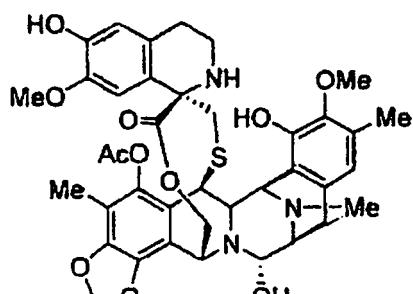
10 **Antecedentes de la invención**

La ecteinascidina 743 (ET-743) es un alcaloide de tetrahidroisoquinolina aislado del tunicado marino *Ecteinascidia turbinata* con la siguiente estructura:

15

20

25



ET-743

30 La ET-743, su química, su mecanismo de acción y su desarrollo preclínico y clínico se pueden encontrar en Kesteren. Ch. Van y col. 2003, Anti-Cancer Drugs, 14 (7), páginas 487-502: "Yondelis (trabectedin, ET-743): the development of an anticancer agent of marine origin", y las referencias allí citadas.

35 La ET-743 posee una potente actividad anti-neoplásica contra una serie de xenoinjertos tumorales humanos crecidos en ratones atípicos, incluyendo melanoma y carcinoma de ovario y de mama.

40 En estudios clínicos en fase I de la ET-743, se observaron respuestas prometedoras en pacientes con sarcoma y carcinomas de mama y de ovario. Por tanto, este nuevo fármaco se encuentra actualmente bajo una investigación intensiva en diversos ensayos clínicos en fase II en pacientes de cáncer con una variedad de enfermedades neoplásicas.

45 La ET-743 presenta efectos secundarios mielotóxicos y hepatotóxicos. Los pacientes que han recibido la ET-743 mediante infusión prolongada durante 24-72 horas experimentaron mielosupresión y, frecuentemente, un incremento agudo, aunque reversible, de las transaminasas y colangitis subclínica caracterizado por incrementos en la fosfatasa alcalina (ALP) y/o la bilirrubina, véase, por ejemplo, Ryan D. P. y col., 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. y col., 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".

50 Los estudios preclínicos de toxicidad aguda realizados en ratones, ratas, perros y monos demostraron consistentemente toxicidad hepática como un efecto secundario importante de la ET-743, como se puso de manifiesto por un incremento en los niveles plasmáticos de enzimas hepáticas específicas y manifestaciones patológicas de colangitis. Recientemente, se han caracterizado la naturaleza y el grado de los cambios hepatobiliares ejercidos por la ET-743 en ratas hembra, cuya especie es la más susceptible a la potencial hepatotoxicidad de la ET-743, mediante histopatología, 55 microscopía electrónica, inmunohistoquímica, bioquímica plasmática y análisis con biochips de ADN, véase Donald S. y col., 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".

60 Además, el pretratamiento con dosis elevadas de dexametasona ha demostrado revertir la hepatotoxicidad mediada por ET-743 en este modelo animal sin impedir su actividad antitumoral, véase Donald S. y col., 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" y el documento WO 02 36135. La protección mediante el pretratamiento con dexametasona estuvo acompañada por una dramática reducción en los niveles hepáticos de ET-743, que implica provisionalmente un aclaramiento hepático elevado de la ET-743, quizás a través de enzimas metabólicos inducidos, 65 como mecanismo mediante el cual la dexametasona ejerce su efecto beneficioso, es decir, a través de un incremento en la velocidad de detoxificación metabólica de la ET-743.

La doxorubicina es un antibiótico de antraciclina citotóxico aislado de *Streptomyces peucetius*, variedad *caesius*. Se sabe que la doxorubicina provoca principalmente mielotoxicidad cuando se administra sola.

El lector se refiere al documento WO0236135, publicado el 10 de mayo de 2002, para composiciones y usos de la ET-743 con otros fármacos para tratar el cáncer. Los ensayos *in vitro* indicaron efectos más que aditivos para la combinación de ET-743 con diversos otros fármacos. En particular, aparecieron efectos sinérgicos *in vitro* frente a tumores de sarcoma humano. Se investigaron las composiciones y usos de la ET-743 con la antraciclina doxorubicina. En este estudio no se consideró de forma detallada la toxicidad de las combinaciones.

Una guía en profundidad sobre las dosificaciones, tiempos y administración de la ET-743 sola o en combinación, se proporciona en los documentos WO 00 69441, WO 02 36135, WO 03 039571 y PCT/GB2004/002319.

Aún existe la necesidad de proporcionar terapias adicionales que permitan un tratamiento eficaz de mamíferos, en particular humanos, con la ET-743 mientras se reducen o eliminan sus efectos secundarios tóxicos y se minimizan efectos adversos adicionales.

Dibujos de la invención

La Figura 1 muestra la concentración plasmática media de la ET-743 (también denominada trabectedina a lo largo de los ejemplos) en función del tiempo después del inicio de la infusión, en la que la Figura 1A se refiere a los resultados obtenidos en el presente estudio y la Figura 1B se refiere a los resultados presentados en Van Kestern y col. ("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").

Resumen de la invención

Esta invención se refiere a productos de combinación, a tratamientos con fármacos de combinación y al tratamiento de pacientes afectados de cáncer, que presentan menores y menos severos efectos tóxicos no deseados.

De acuerdo con un aspecto, la invención proporciona un tratamiento en el cuerpo humano de cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéutica eficaz de una forma liposomal pegilada de la antraciclina doxorubicina ("PLD"), en combinación con una cantidad terapéutica eficaz de la ET-743. Preferentemente el mamífero es un humano.

Formas de realización de la invención

Sorprendentemente, se ha encontrado que la combinación de ET-743 y PLD puede dar lugar a una eficacia antitumoral incrementada mientras al mismo tiempo se tiene una mielotoxicidad reducida y una cardiotoxicidad reducida. Además, la combinación de ET-743 con PLD es sinérgica.

La PLD es clorhidrato (HCl) de doxorubicina en una forma liposomal pegilada. La encapsulación en liposomas la hace adecuada para la administración intravenosa. Los liposomas son vesículas microscópicas compuestas de una bicapa de fosfolípidos que son capaces de encapsular fármacos activos. La "pegilación" es cuando los liposomas se formulan con metoxipolietenglicol (MPEG) unido a su superficie. La encapsulación liposomal puede afectar sustancialmente las propiedades funcionales de un fármaco en relación a aquéllas del fármaco sin encapsular. Además, productos farmacológicos liposomales diferentes pueden variar entre sí en composición química y forma física de los liposomas. Tales diferencias pueden afectar sustancialmente a las propiedades funcionales de los productos farmacológicos liposomales. El Doxil™ es un ejemplo de una forma de doxorubicina liposomal pegilada disponible comercialmente.

Una combinación de PLD y ET-743 es eficaz con una mielotoxicidad reducida y una cardiotoxicidad reducida en comparación con las toxicidades observadas usando una combinación de doxorubicina y ET-743.

La eficacia antitumoral incrementada es en comparación con tratamientos que usan ET-743 sola. Se ha encontrado que la combinación de PLD y ET-743 se tolera hasta un grado en el que ambos fármacos se pueden administrar a dosis terapéuticas completas, o próximas a dosis terapéuticas completas, durante períodos de tiempo prolongados.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición para el tratamiento del cuerpo humano para cáncer, que comprende ET-743 y PLD, que es eficaz con una toxicidad reducida en comparación con la toxicidad observada usando una combinación de doxorubicina y ET-743. En particular, la combinación de ET-743 y PLD presenta una mielotoxicidad reducida y una cardiotoxicidad reducida.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un kit médico para la administración de ET-743 en combinación con PLD, que comprende el suministro de ET-743 en unidades de dosificación durante al menos un ciclo, en el que la unidad de dosificación contiene la cantidad apropiada de ET-743 para los tratamientos definidos y un vehículo farmacéuticamente aceptable, e instrucciones impresas para la administración de ET-743 según un calendario de dosificación.

ES 2 326 825 T3

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de ET-743 en la preparación de un medicamento para un tratamiento eficaz del cuerpo humano para cáncer mediante terapia de combinación empleando ET-743 con PLD.

El término “combinación” como se usa a lo largo de la memoria descriptiva, se pretende que englobe la administración de los agentes terapéuticos en la misma formulación farmacéutica o en formulaciones farmacéuticas separadas, y al mismo tiempo o en momentos diferentes.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de PLD en la preparación de un medicamento para el tratamiento eficaz del cuerpo humano para cáncer mediante terapia de combinación empleando PLD con ET-743. El tratamiento es eficaz con una mielotoxicidad y cardiotoxicidad reducidas y también es notable por la ausencia tanto de mucositis como de alopecia.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al incremento de la eficacia antitumoral de la ET-743 en un tratamiento del cuerpo humano para cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéutica eficaz de ET-743 en combinación con una cantidad terapéutica eficaz de PLD.

La invención también proporciona un tratamiento del cuerpo humano para cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéutica eficaz de PLD en combinación con una cantidad terapéutica eficaz de ET-743. Preferentemente el mamífero es un humano.

El término “ET-743” está previsto que cubra en la presente invención cualquier sal, éster, solvato, hidrato farmacéuticamente aceptable que, tras su administración al receptor es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el compuesto como se describe en el presente documento. No obstante, se apreciará que las sales farmacéuticamente no aceptables también están dentro del alcance de la invención puesto que éstas pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales se puede llevar a cabo mediante procedimientos conocidos en la materia.

La ET-743 se suministró y se almacenó en forma de producto liofilizado estéril, que consiste en ET-743 y excipiente en una formulación adecuada para uso terapéutico, en particular, una formulación que contiene manitol y una sal de fosfato tamponada a un pH adecuado.

La administración de las composiciones es de manera conveniente por inyección intravenosa. La administración se puede llevar a cabo continua o periódicamente dentro de la dosis máxima tolerada (DMT). A lo largo de la memoria descriptiva, se pretende que la DMT se refiera a la dosis más alta a la cual menos de un tercio de los sujetos en un grupo de nivel de dosificación experimentó toxicidad que limita la dosis (TLD).

La ET-743 y la PLD se pueden proporcionar en forma de medicamentos separados para su administración al mismo tiempo o en momentos diferentes. Preferentemente, la ET-743 y la PLD se proporcionan en forma de medicamentos separados para su administración en momentos diferentes. Cuando se administran de forma separada y en momentos diferentes, cualquiera de las dos de la ET-743 o la PLD se puede administrar primero; no obstante, es preferible administrar la PLD seguida por la ET-743.

Los tiempos de infusión típicos son de hasta 72 horas, más preferentemente de 1-24 horas, siendo más preferido de 1-6 horas. Cuando la PLD y la ET-743 se administran en forma de medicamentos separados para su administración en momentos diferentes, los tiempos de infusión para cada una pueden diferir.

Los tiempos de infusión para la PLD son generalmente de hasta 6 horas, más preferentemente de 1-3 horas, siendo lo más preferido de 1-2 horas. Los tiempos de infusión para la ET-743 son generalmente de hasta 24 horas, más preferentemente de 1 h aproximadamente, 3 h aproximadamente o 24 horas aproximadamente. Son especialmente deseables tiempos de infusión cortos que permiten que el tratamiento se lleve a cabo sin pernoctar en el hospital.

Se apreciará que la dosificación correcta de las composiciones de este aspecto de la invención variará según la formulación particular, el modo de aplicación, y el sitio, el hospedador y el tumor tratado particulares. También se tendrán en cuenta otros factores como la edad, el peso corporal, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, el estado del hospedador, las combinaciones de fármacos, las sensibilidades de reacción y la gravedad de la enfermedad. Todas las dosificaciones se expresan en miligramos (mg) por metro cuadrado (m^2) de área superficial corporal. Puesto que en este procedimiento de la invención la PLD y la ET-743 se usan en combinación, se ajusta la dosificación de cada una para proporcionar la respuesta clínica óptima.

En la presente invención, se usan dosificaciones de PLD de hasta $50\text{ mg}/m^2$, más preferentemente de $25\text{-}45\text{ mg}/m^2$, siendo más preferida de $30\text{-}40\text{ mg}/m^2$, e incluso más preferida de $30\text{ mg}/m^2$ aproximadamente. Se usan dosificaciones de ET-743 de hasta $1,3\text{ mg}/m^2$, más preferentemente de $0,4\text{-}1,2\text{ mg}/m^2$, siendo la más preferida de $1,1\text{ mg}/m^2$ aproximadamente.

Según una forma de realización preferida de este aspecto de la invención, se administran intravenosamente $25\text{-}45\text{ mg}/m^2$ de PLD seguido de hasta $1,3\text{ mg}/m^2$ de ET-743, también administrados intravenosamente. Más preferentemente, se administran $30\text{ mg}/m^2$ aproximadamente de PLD seguido de $1,1\text{ mg}/m^2$ aproximadamente de ET-743. La PLD preferentemente se administra en un tiempo de infusión de hasta 6 horas, más preferentemente de 1-2 ho-

ES 2 326 825 T3

ras, lo más preferentemente de 1 hora. La ET-743 preferentemente se administra en un tiempo de infusión de 1 h aproximadamente, 3 h aproximadamente o 24 horas aproximadamente.

La administración de la combinación se lleva a cabo en ciclos en el procedimiento de aplicación de la invención. Las 5 infusiones intravenosas de PLD y ET-743 se administran a los pacientes normalmente cada tres semanas, dejando una fase de descanso en cada ciclo en la que los pacientes se recuperan. La duración preferida de cada ciclo normalmente es de 3 a 4 semanas; se pueden administrar múltiples ciclos según sea necesario. Se realizan retrasos en las dosis y/o reducciones de las dosis y ajustes del calendario según sea necesario dependiendo de la tolerancia a los tratamientos del paciente individual.

10 Según una forma de realización particularmente preferida, cada 3 semanas, se administran 30 mg/m² aproximadamente de PLD a un paciente en un tiempo de infusión de 1 hora aproximadamente, seguido por la administración de 1,1 mg/m² aproximadamente de ET-743 en un tiempo de infusión de 3 horas aproximadamente.

15 Usando un régimen de dosificación de acuerdo con aquel usado en estas formas de realización preferidas, se ha encontrado que la combinación se tolera bien cuando ambos fármacos se administran a dosis terapéuticas completas, o dosis terapéuticas casi completas, durante períodos de tiempo prolongados.

20 La dosis completa de ET-743 se sabe que es 1,3 mg/m² cuando se administra como único agente en 3 horas. La dosis completa de PLD tal y como se usa actualmente en la práctica clínica es de 10 mg/m² por semana cuando se administra como único agente.

25 Las siguientes figuras indican que el uso de PLD en combinación con ET-743, permite que se tolere una dosis escalada de ET-743, en comparación a cuando se usa doxorubicina. Un estudio de incremento de escala de la dosis en fase I de doxorubicina (60 mg/m²) en combinación con ET-743, administrada en 3 horas, sólo pudo soportar una dosis de ET-743 de 0,7 mg/m². En un estudio de incremento de escala de la dosis en fase I de 30 mg/m² de PLD en combinación con ET-743 administrada en 3 horas, la ET-743 se pudo aumentar hasta 1,1 mg/m².

30 Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención se refiere a la maximización de la dosis tolerada de ET-743 en un tratamiento del cuerpo humano para cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéutica eficaz de ET-743 en combinación con una forma liposomal pegilada de doxorubicina.

35 En resumen, la combinación de ET-743 y PLD permite una terapia eficaz para el cáncer en humanos, con una mielotoxicidad y cardiotoxicidad reducidas. En ensayos en fase I usando ET-743 junto con PLD, respuestas medibles demostraron la evidencia de beneficios clínicos en pacientes con sarcoma de tejido blando, y cáncer de ovario y de 40 cabeza y cuello.

40 La cardiotoxicidad marcadamente reducida exhibida significa que las combinaciones para su uso en este aspecto de la invención se pueden administrar en procedimientos de larga duración. Además, las combinaciones son notables por la ausencia tanto de mucositis como de alopecia.

45 El ejemplo 1 muestra los resultados de un estudio para evaluar la DTM de la ET-743 en combinación con 30 mg/m² de PLD, junto con los resultados de los ensayos en fase I. La DTM de la ET-743 en combinación con 30 mg/m² de PLD se estableció en 1,1 mg/m² en el transcurso de los tratamientos.

50 En resumen, esta invención proporciona, por tanto, un tratamiento, el uso de los compuestos en la preparación de una composición para el tratamiento del cáncer y las formas de realización relacionadas. La presente invención también se amplía a las composiciones de la invención para su uso en un tratamiento.

55 La presente invención también se refiere a preparaciones farmacéuticas que incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable, que incluyen como principio activo un compuesto o compuestos de la invención, así como el procedimiento para su preparación.

El siguiente ejemplo ilustra adicionalmente la invención.

55 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que, tanto si se usa explícitamente el término "aproximadamente" como si no, cada cantidad dada en el presente documento se pretende que se refiera al valor real dado, y también se pretende que se refiera a la aproximación de tal valor dado que se podría inferir de forma razonable basándose en los conocimientos ordinarios en la materia, incluyendo equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medida para ese valor dado.

Ejemplos de la invención

65 A lo largo del ejemplo, la ecteinascidina 743 (ET-743) también se denomina trabectedrina.

ES 2 326 825 T3

Ejemplo 1

Se llevó a cabo un ensayo en fase I que combina PLD y trabectedina. El objetivo de este estudio era determinar la dosis tolerada máxima (DTM) de trabectedina en combinación con 30 mg/m² de PLD administrados cada 21 días.

- 5 Los objetivos adicionales eran evaluar el perfil de seguridad de esta combinación de fármacos y evaluar las farmacocinéticas de la trabectedina y la PLD cuando se dan en combinación. La dosis tolerada máxima (DTM) se refiere a la dosis más alta a la cual menos de un tercio de los sujetos en un grupo de nivel de dosificación experimentó toxicidad que limita la dosis (TLD).

10 Diseñamos un ensayo para encontrar la dosis con una dosis de PLD fija de 30 mg/m² administrada intravenosamente en una hora, seguido inmediatamente por una de seis dosis de trabectedina (0,4, 0,6, 0,75, 0,9, 1,1, y 1,3 mg/m²) administradas intravenosamente en 3 horas. Este tratamiento se repitió cada 21 días.

15 Los criterios de entrada incluyeron las pruebas de la función hepática normales, limitadas por exposición previa a la doxorubicina (dosis inferior a 250 mg/m²), la función cardíaca normal y la puntuación de 0 ó 1 del estado de comportamiento (EF) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

20 Se ha tratado a 30 pacientes, 14 con sarcomas, 2 con cáncer de ovario, 2 con cáncer de páncreas, 2 con carcinoma de cabeza y cuello, 1 con cáncer de próstata, 1 con cáncer de mama, 1 con cáncer gástrico, 1 con NSCLC, 1 con SCLC y 5 más con otros tipos de cánceres (Tabla 1).

TABLA 1

Características basales de la enfermedad

25

Tiempo hasta la 1ª dosis desde el diagnóstico, Mo	
N	30
Media (SD)	37,4 (43,8)
Mediana	25,5
Intervalo	1,2-216,0
Tiempo hasta la 1ª dosis desde la última quimio, Mo	
N	22
Media (SD)	3,54 (3,0)
Mediana	2,6
Intervalo	0,9-12,8
Histología	
N	30
Próstata	1
Mama	1
Cabeza y cuello	2
NSCLC	1
Ovario	2
Pancreático	2
Sarcoma	14
Gástrico	1
SCLC	1
Otro	5

ES 2 326 825 T3

Nueve pacientes de los 30 tuvieron un estado de comportamiento (EF) de 0 (completamente activo, capaz de continuar todo el comportamiento previo a la enfermedad sin restricción). La Tabla 2 muestra los datos demográficos de los pacientes tratados.

5

TABLA 2

10 *Datos demográficos*

Total	
Sexo, n (%)	
N	30
Femenino	17 (57)
Masculino	13 (43)
Raza, n (%)	
N	30
Negra	1 (3)
Blanca	29 (97)
Edad en años	
N	30
Categoría, n (%)	
18-60	25 (83)
>60	5 (17)
Media (SD)	51,5 (13,8)
Mediana	53,0
Intervalo	20-78
Puntuación ECOG basal, n (%)	
N	30
0	9 (30)
1	21 (70)

55

60

65

ES 2 326 825 T3

Los pacientes habían sido tratados previamente de manera intensa: 23/30 habían recibido 1-5 quimioterapias previas (3 de media), 15/30 habían recibido radioterapia previa, y 27/30 habían recibido resección quirúrgica previa (Tabla 3).

5

TABLA 3

Terapia previa

N = 30	
Terapia sistémica previa, n (%)	
No	7 (23)
Si	23 (77)
Cirugía previa, n (%)	
No	3 (10)
Si	27 (90)
Radioterapia previa, n (%)	
No	15 (50)
Si	15 (50)

Las Tablas 4a y 4b muestran el número (N) de pacientes expuestos en cada dosis de ET-743, la duración del tratamiento y la intensidad de la dosis.

30

TABLA 4a

Exposición al tratamiento, duración del tratamiento e intensidad de la dosis

	ET-743 0,4 mg/m ² (N = 3)	ET-743 0,6 mg/m ² (N = 3)	ET-743 0,75 mg/m ² (N = 3)
Duración total del tratamiento, semanas			
Media (SD)	39,4 (37,4)	31,5 (37,1)	24,2 (31,7)
Mediana	24,0	14,4	6,0
Intervalo	12,1-82,0	6,0-74,0	5,9-60,9
Número total de ciclos			
Media (SD)	13,0 (12,3)	10,0 (12,2)	7,7 (9,8)
Mediana	8,0	4,0	2,0
Intervalo	4-27	2-24	2-19
Intensidad de la dosis relativa general de ET-743			
Media (SD)	1,1 (0,2)	0,9 (0,1)	1,0 (0,0)
Mediana	1,0	1,0	1,0
Intervalo	1,0-1,3	0,8-1,0	0,9-1,0
Intensidad de la dosis relativa general de PLD			
Media (SD)	0,9 (0,1)	0,9 (0,1)	0,9 (0,2)
Mediana	1,0	1,0	1,0
Intervalo	0,8-1,0	0,8-1,0	0,7-1,0

ES 2 326 825 T3

TABLA 4b

Exposición al tratamiento, duración del tratamiento e intensidad de la dosis

	ET-743 0,9 mg/m ² (N = 3)	ET-743 1,1 mg/m ² (N = 12)	ET-743 1,3 mg/m ² (N = 6)	Total (N = 30)
Duración total del tratamiento, semanas				
Media (SD)	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
Intervalo	6,0-6,0	3,0-42,0	7,1-39,9	3,0-82,0
Número total de ciclos				
Media (SD)	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
Intervalo	2-2	1-14	2-13	1-27
Intensidad de la dosis relativa general de ET-743				
Media (SD)	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
Intervalo	0,9-1,0	0,8-1,0	0,7-1,0	0,7-1,3
Intensidad de la dosis relativa general de PLD				
Media (SD)	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
Intervalo	0,9-1,0	0,7-1,0	0,7-0,9	0,7-1,0

Las peores toxicidades de grado 3 y 4 durante el tratamiento relacionadas con el fármaco han sido mínimas, limitadas a neutropenia y aumento de las transaminasas. Las Tablas 5a y 5b muestran los casos adversos de grado 3/4 relacionados con el fármaco frecuentemente reportados en menos del 5% de los sujetos. Se incluyen los casos adversos reportados en cualquier momento desde la primera dosis de tratamiento hasta 30 días después de la última dosis de tratamiento. Para definir el grado de toxicidad, se usan criterios comunes al NCI.

50

55

60

65

ES 2 326 825 T3

TABLA 5a

Casos adversos relacionados con el fármaco

	ET-743 0,4 mg/m ² (N = 3)	ET-743 0,6 mg/m ² (N = 3)	ET-743 0,75 mg/m ² (N = 3)
Nº total de sujetos con CA relacionados con el fármaco de grado 3/4			
	0	1	0
Sistema hepático y biliar	0	0	0
SGPT incrementada	0	0	0
SGOT incrementada	0	0	0
Otro	0	1	0
Eritrodisestesia palmar-plantar	0	0	0
Reacción alérgica	0	0	0
Náuseas	0	1	0

45

50

55

60

65

ES 2 326 825 T3

TABLA 5b

Casos adversos relacionados con el fármaco

	ET-743 0,9 mg/m² (N = 3)	ET-743 1,1 mg/m² (N = 12)	ET-743 1,3 mg/m² (N = 6)	Total (N = 30)
Nº total de sujetos con CA relacionados con el fármaco de grado 3/4				
	0	10	6	17
Sistema hepático y biliar	0	6	3	9
SGPT incrementada	0	6	3*	9
SGOT incrementada	0	1	2*	3
Otro	0	4	2	7
Eritrodisestesia palmar-plantar	0	2	2	4
Reacción alérgica	0	2	0	2
Náuseas	0	1	0	2

*TLD (Toxicidad que limita la dosis): 2 pacientes experimentaron un aumento de grado 4 de la SGPT durante el ciclo 1.

Además, las Tablas 6a y 6b muestran los casos adversos severos reportados relacionados con el fármaco.

TABLA 6a

Casos adversos severos relacionados con el fármaco

	ET-743 0,4 mg/m² (N = 3)	ET-743 0,6 mg/m² (N = 3)	ET-743 0,75 mg/m² (N = 3)
Nº total de sujetos con CAS	0	0	0
Náuseas/vómitos	0	0	0

ES 2 326 825 T3

TABLA 6b

Casos adversos severos relacionados con el fármaco

	ET-743 0,9 mg/m² (N = 3)	ET-743 1,1 mg/m² (N = 12)	ET-743 1,3 mg/m² (N = 6)	Total (N = 30)
Nº total de sujetos con CAS	0	1	0	1
Náuseas/vómitos	0	1	0	1

De los 18 sujetos que abandonaron el tratamiento, sólo un sujeto terminó el tratamiento, debido a eventos adversos relacionados con el fármaco (Tablas 7a y 7b).

TABLA 7a

Disposición/razones del sujeto para abandonar el tratamiento

	ET-743 0,4 mg/m² (N = 3)	ET-743 0,6 mg/m² (N = 3)	ET-743 0,75 mg/m² (N = 3)
En curso (Ciclos)	1 (27+)	1 (24+)	1 (19+)
Abandonos	2	2	2
Muertes	0	0	0
CA relacionados con el fármaco (síndrome de la mano-pie)	0	0	0
Progresión de la enfermedad	2	1	2
Elección del sujeto	0	1	0

ES 2 326 825 T3

TABLA 7b

Disposición/razones del sujeto para abandonar el tratamiento

	ET-743 0,9 mg/m² (N = 3)	ET-743 1,1 mg/m² (N = 12)	ET-743 1,3 mg/m² (N = 6)	Total (N = 30)
En curso (Ciclos)	0	6 (8+)	3 (13+)	12
Abandonos	3	6	3	18
Muertes	0	0	1	1
CA relacionados con el fármaco (síndrome de la mano-pie)	0	1	0	1
Progresión de la enfermedad	3	5	2	15
Elección del sujeto	0	0	0	1

Cinco pacientes, tres con sarcoma de tejido blando y uno con cáncer de ovario y otro con cáncer de cabeza y cuello, presentaron una respuesta parcial. Catorce (14) pacientes adicionales (cinco con sarcoma, uno de cada con tumor carcinoide, cáncer pancreático, de próstata, de cabeza y cuello, tiroides, mama, gástrico, SCLC y de ovario) han tenido la enfermedad estabilizada durante > 3 meses (Tabla 8a y 8b).

TABLA 8a

Mejor respuesta general

Mejor respuesta	ET-743 0,4 mg/m² (N = 3)	ET-743 0,6 mg/m² (N = 3)	ET-743 0,75 mg/m² (N = 3)
PR	1 Sarcoma	0	0
SD	1 Pancreático	1 Sarcoma	
	1 tumor carcinoide	1 de Próstata	1 de Tiroides
	1 tumor carcinoide	1 de Cabeza y cuello	

ES 2 326 825 T3

TABLA 8b

Mejor respuesta general

5

10

15

20

25

30

Mejor respuesta	ET-743 0,9 mg/m ² (N = 3)	ET-743 1,1 mg/m ² (N = 12)	ET-743 1,3 mg/m ² (N = 6)
PR	0		1 de AC papilar seroso
			1 Sarcoma (PNET)
			1 de Cabeza y cuello
SD	0	3 Sarcoma	
		1 de Mama	1 de Ovario
		1 Gástrico	1 Sarcoma
		1 SCLC	

La administración simultánea de PLD no tiene un impacto sobre las farmacocinéticas (PK) de la trabectedina. Basándose en análisis farmacocinéticos preliminares, los valores de CL de la trabectedina (aclaración sistemática después de dosis i.v.), $t_{1/2}$ (semi-vida) y el Vss (volumen de distribución aparente en estado estacionario) están dentro del intervalo observado cuando la trabectedina se administra sola (datos de control histórico) (Figura 1, Tabla 9).

40

TABLA 9

Parámetros farmacocinéticos no compartimentales medios de la trabectedina

45

50

55

60

65

	Dosis (mg/m ²)	N	C _{máx} (ng/ml)	AUC (ng·h/ml)	CL (l/h/m ²)	Vss (l/m ²)	T _{1/2} (h)
1 hora de infusió n de PLD 30 mg/m ² + 3 h de infusió n ET- 743	0,9	3	6	39	23	1425	93
	1,1	3	6	42	26	1113	65
	1,3	2	7	31	44	962	47

ES 2 326 825 T3

De este estudio concluimos que la DTM de la trabectedina es 1,1 mg/m² cuando se administra en combinación con 30 mg/m² de PLD. Se ha demostrado que esta combinación se tolera bien cuando ambos fármaco se administran a dosis terapéuticas completas (o casi completas) durante períodos de tiempo prolongados. La dosis recomendada de este tratamiento de combinación es de 1,1 mg/m² de trabectedina más 30 mg/m² de PLD.

5

Además, se ha demostrado que las farmacocinéticas de la trabectedina no se modificaron manifiestamente con la administración simultánea de PLD.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de ET-743 en la preparación de un medicamento para un tratamiento eficaz para cáncer del cuerpo humano mediante terapia de combinación empleando una cantidad terapéutica eficaz de ET-743 con una cantidad terapéutica eficaz de una forma liposomal pegilada de la antraciclina doxorubicina (“PLD”).
- 10 2. El uso de PLD en la preparación de un medicamento para un tratamiento eficaz para cáncer del cuerpo humano mediante terapia de combinación empleando una cantidad terapéutica eficaz de PLD con una cantidad terapéutica eficaz de ET-743.
- 15 3. El uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la combinación de ET-743 con PLD es sinérgica.
- 20 4. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dichas cantidades terapéuticas eficaces de ET-743 y PLD se tienen que administrar como parte del mismo medicamento o se proporcionan en forma de medicamentos separados a administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes.
- 25 5. El uso según la reivindicación 4, en el que dichas cantidades terapéuticas eficaces de ET-743 y PLD se proporcionan en forma de medicamentos separados a administrar en momentos diferentes.
- 30 6. El uso según la reivindicación 5, en el que dicha cantidad terapéutica eficaz de PLD se tienen que administrar antes de la administración de dicha cantidad terapéutica eficaz de ET-743.
- 35 7. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dichas cantidades terapéuticas eficaces de PLD y ET-743 se tienen que administrar mediante inyección intravenosa.
- 40 8. El uso según la reivindicación 7, en el que el tiempo de infusión para la inyección intravenosa es de hasta 6 horas para dicha cantidad terapéutica eficaz de PLD y de hasta 24 horas para dicha cantidad terapéutica eficaz de ET-743.
- 45 9. El uso según la reivindicación 8, en el que el tiempo de infusión para la inyección intravenosa es de 1-2 horas para dicha cantidad terapéutica eficaz de PLD y de 3 horas aproximadamente para dicha cantidad terapéutica eficaz de ET-743.
- 50 10. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que las infusiones se tienen que llevar a cabo en un intervalo de 3 a 4 semanas.
- 55 11. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que una cantidad terapéutica eficaz de PLD se tiene que administrar en una dosificación de hasta 50 mg/m^2 , seguido por una cantidad terapéutica eficaz de ET-743 que se tiene que administrar en una dosificación de hasta $1,3 \text{ mg/m}^2$.
- 60 12. El uso según la reivindicación 11, en el que dicha cantidad terapéutica eficaz de PLD se tiene que administrar en una dosificación de $30-40 \text{ mg/m}^2$ en un tiempo de infusión de 1-2 horas seguido por dicha cantidad terapéutica eficaz de ET-743 que se tiene que administrar en una dosificación de $1,1 \text{ mg/m}^2$ aproximadamente en un tiempo de infusión de 3 horas aproximadamente.
- 65 13. El uso según la reivindicación 12, en el que dicha cantidad terapéutica eficaz de PLD se tiene que administrar en una dosificación de 30 mg/m^2 en un tiempo de infusión de 1 hora aproximadamente seguido por dicha cantidad terapéutica eficaz de ET-743 que se tiene que administrar en una dosificación de $1,1 \text{ mg/m}^2$ en un tiempo de infusión de 3 horas aproximadamente.
- 70 14. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el paciente tiene un cáncer seleccionado entre sarcoma de tejido blando, cáncer de ovario y cáncer de cabeza y cuello.
- 75 15. Un kit médico para la administración de ET-743 en combinación con PLD, que comprende el suministro de ET-743 en unidades de dosificación durante al menos un ciclo, en el que la unidad de dosificación contiene la cantidad apropiada de ET-743 para un uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, e instrucciones impresas para la administración de ET-743 en un uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
- 80 16. Un kit médico para la administración de ET-743 en combinación con PLD, que comprende el suministro de ET-743 en unidades de dosificación, en el que cada una de las unidades de dosificación contiene una cantidad de ET-743 para su administración terapéuticamente eficaz en combinación con PLD.
- 85 17. Un kit médico para la administración de PLD en combinación con ET-743, que comprende el suministro de PLD en unidades de dosificación, en el que cada una de las unidades de dosificación contiene una cantidad de PLD para su administración terapéuticamente eficaz en combinación con ET-743.

ES 2 326 825 T3

18. Un kit médico para la administración de ET-743 en combinación con PLD, que comprende tanto el suministro de ET-743 según la reivindicación 16 como el suministro de PLD según la reivindicación 17.
- 5 19. Un kit médico según la reivindicación 16 ó 18, que además comprende instrucciones para la administración de ET-743 según un calendario de dosificación.
- 10 20. Un kit médico según la reivindicación 17 ó 18, que además comprende instrucciones para la administración de PLD según un calendario de dosificación.
- 15 21. Una combinación para su uso en el tratamiento de cáncer del cuerpo humano, que comprende cantidades terapéuticas eficaces de ET-743 y PLD que son parte del mismo medicamento o se proporcionan en forma de medicamentos separados para la administración al mismo tiempo o en momentos diferentes.
- 20 22. Una combinación según la reivindicación 21, en la que dichas cantidades terapéuticas eficaces de ET-743 y PLD se proporcionan en forma de medicamentos separados para la administración al mismo tiempo o en momentos diferentes.
- 25 23. Una combinación según la reivindicación 22, en la que dichas cantidades terapéuticas eficaces de ET-743 y PLD se proporcionan en forma de medicamentos separados para la administración en momentos diferentes.
- 30 24. Una combinación según la reivindicación 23, en la que dicha cantidad eficaz de PLD se tiene que administrar antes de la administración de dicha cantidad terapéutica eficaz de ET-743.
- 25 25. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, en la que dichas cantidades terapéuticas eficaces de PLD y ET-743 se tienen que administrar mediante inyección intravenosa.
- 30 26. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ET-743, una cantidad terapéuticamente eficaz de doxorubicina y un vehículo farmacéutico, en la que la doxorubicina se formula en forma liposomal pegilada.

35

40

45

50

55

60

65

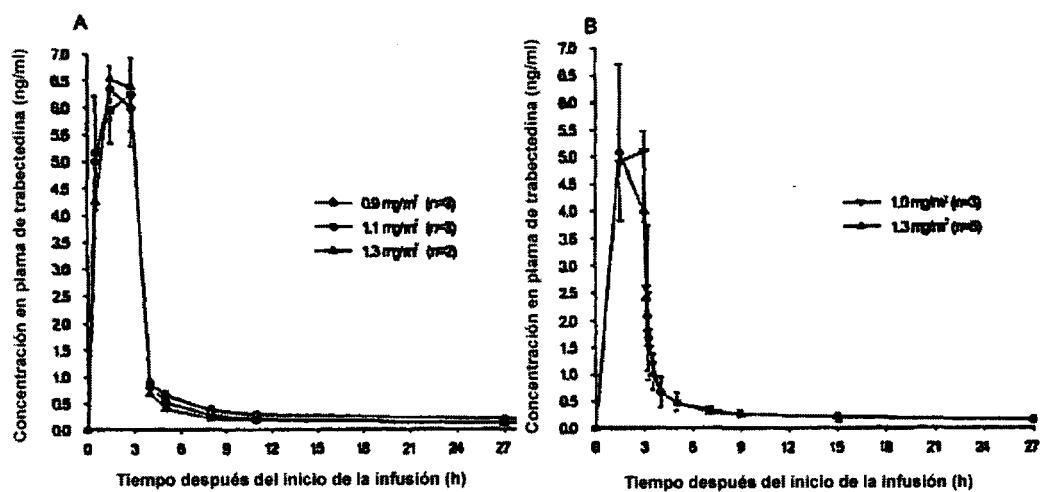


Figura 1: Concentraciones medias (SD) en plasma de trabectedina.

Figura A: Resultados del presente estudio.

Figura B: Datos presentados en Kestern y col. (2002)6. La ET-743 se administró como infusión en 3 horas a pacientes con cáncer.