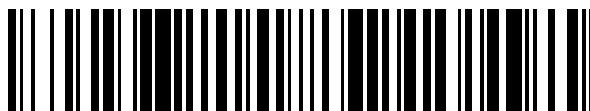


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 828 033**

51 Int. Cl.:

A61K 31/223 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2016 PCT/EP2016/079511**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017 WO17093443**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2016 E 16805792 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 3383385**

54 Título: **Pautas posológicas de melflufen para el cáncer**

30 Prioridad:

01.12.2015 GB 201521217

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

25.05.2021

73 Titular/es:

ONCOPEPTIDES AB (100.0%)

Västra Trädgårdsgatan 15

111 53 Stockholm, SE

72 Inventor/es:

LINDBERG, JAKOB

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 828 033 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).

demostrado una potente actividad citotóxica *in vitro* en células de MM primarias de pacientes, incluidos los que recaen después de múltiples tratamientos previos con bortezomib, lenalidomida y dexametasona. En estudios de eficacia realizados en ratones y ratas portadores de diferentes tumores humanos, incluyendo MM, se observó una actividad antitumoral superior del melflufen sobre la dosis equimolar de melfalán con una toxicidad aparentemente comparable (Gullbo, J., et al, Invest New Drugs (2004) Vol 22, páginas 411 - 420, Wickstrom, M., et al., Mol Cancer Ther (2007) Vol 6, páginas 2409-2417, Chauhan, D., et al, Clin Cancer Res (2013) Vol 19, páginas 3019 - 3031). Se han publicado los resultados preliminares de un ensayo de melflufen en pacientes humanos con MM.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona melflufen (melfalán flufenamida; éster éflico de L-melfalanil-4-fluoro-L-fenilalanina), o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del mieloma múltiple, en el que se administra una dosis de 35 a 45 mg de melflufen (excluyendo la masa de cualquier sal) como una dosis parenteral a una tasa de perfusión de 1,2 a 1,4 mg/min.

La pauta posológica de la invención es eficaz y al mismo tiempo no provoca efectos adversos en un grado inaceptable. Se postula que este efecto sorprendente está causado por la farmacocinética no lineal del compuesto. El melflufen se degrada con relativa rapidez en el cuerpo y el compuesto y sus metabolitos se distribuyen en varios lugares alrededor del cuerpo; la distribución y los efectos del melflufen y sus metabolitos parecen estar influenciados por la velocidad a la que se infunde en el organismo. Se postula que la cinética no lineal permite que se produzcan efectos beneficiosos a una velocidad de perfusión que es menor que la velocidad a la que se observan episodios adversos inaceptables.

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que la pauta posológica de la invención es particularmente eficaz en el tratamiento y la profilaxis del mieloma múltiple, especialmente el mieloma múltiple recidivante y refractario.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1(a) y 1(c) muestran los perfiles de concentración-tiempo para melflufen (diamantes), melfalán (círculos) y desetil-melflufen (cuadrados) después de la perfusión de melflufen durante 30 minutos en un paciente al nivel de dosis de 25 mg (Figura 1(a)) y 55 mg (Figura 1(c)) de clorhidrato de melflufen (excluyendo la masa del componente de sal). La Figura 1(b) muestra los perfiles de concentración-tiempo para melflufen (triángulos), melfalán (cuadrados) y desetil-melflufen (círculos) después de la perfusión de melflufen durante 30 minutos en un paciente al nivel de dosis de 40 mg.

La Figura 2 muestra el cambio porcentual en los niveles de paraproteína para pacientes que fueron evaluables para eficacia en el Ejemplo 2a (n = 27). Los términos S, F y U en la Figura 2 se refieren a cómo se midió el nivel de paraproteína en cada paciente: S = electroforesis de proteínas séricas; F = cadena ligera libre y U = electroforesis de proteínas en orina.

La Figura 3 muestra un gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) para todos los pacientes del Ejemplo 2a tratados con al menos una dosis de 40 mg de melflufen (como clorhidrato de melflufen) como una dosis intravenosa durante 30 minutos ("ALL") (n = 38), y para los pacientes evaluables para eficacia ("PP") del Ejemplo 2a, como se describe a continuación (n = 27).

La Figura 4 muestra un gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) para todos los pacientes del Ejemplo 2a tratados con al menos una dosis de 40 mg de melflufen (como clorhidrato de melflufen) como una dosis intravenosa durante 30 minutos, y la SLP para la dosis aprobada de fármaco pomalidomida (San Miguel, J., et al., Lancet Oncol, (2013), Vol 14, páginas 1055-1066).

La Figura 5 muestra un gráfico de Kaplan-Meier de duración de la respuesta (DDR) en los 11 pacientes que respondieron al tratamiento con melflufen en el Ejemplo 2a.

La Figura 6 muestra un gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) para todos los pacientes del Ejemplo 2b tratados con al menos una dosis de 40 mg de melflufen (como clorhidrato de melflufen) como una dosis intravenosa durante 30 minutos ("ITT") (n = 40), y para los pacientes evaluables para eficacia ("PP") del Ejemplo 2b, como se describe a continuación (n = 30).

Descripción detallada de la invención

La presente invención encuentra utilidad en el tratamiento o profilaxis del mieloma múltiple, especialmente en el tratamiento del mieloma múltiple recidivante y refractario. La presente invención proporciona melflufen, o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del mieloma múltiple, en el que se administra una dosis de 35 a 45 mg de melflufen (excluyendo la masa de cualquier sal) como una dosis parenteral a una tasa de perfusión de 1,2 a 1,4 mg/min.

En el presente documento se divulga el melflufen, o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del mieloma múltiple, en el que se administra una dosis de melflufen (excluyendo la masa de cualquier sal) como una dosis parenteral a una velocidad de perfusión de 1,0 a 1,8 mg/min.

- 5 También se divulga en el presente documento melflufen, o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del mieloma múltiple, en el que se administra una dosis de melflufen (excluyendo la masa de cualquier sal) de 35 a 45 mg como una dosis parenteral durante 25 a 35 minutos.

10 La presente invención es especialmente útil para el tratamiento del mieloma múltiple refractario, recidivante y/o recidivante y refractario. La invención encuentra utilidad en el tratamiento de un mamífero, especialmente un ser humano, que tiene mieloma múltiple.

Los presentes inventores han encontrado beneficios sorprendentes para una dosis de melflufen (excluyendo la masa de cualquier sal) de 35 a 45 mg administrada como una dosis parenteral durante 25 a 35 minutos:

- 15 Los estudios clínicos descritos en el Ejemplo 1 a continuación muestran que después de la perfusión intravenosa, el melflufen desaparece muy rápidamente del plasma sin signos de redistribución al plasma, lo que indica que un metabolismo completo ocurre predominantemente fuera del compartimento plasmático.

20 A diferencia de otros agentes alquilantes que son hidrófilos, la lipofilia del melflufen conduce a una distribución rápida y extensa en tejidos y células. Dentro de las células, el melflufen puede unirse directamente al ADN o se metaboliza fácilmente mediante peptidasas intracelulares en el compuesto antitumoral melfalán o por esterases en desetil-melflufen, que también tiene propiedades alquilantes. Debido a la alta actividad de las peptidasas y esterases en las células tumorales humanas, la formación de los metabolitos de melflufen es rápida en estas células con la entrada posterior de más melflufen (Gullbo, J., et al, J Drug Targer, (2003) Vol 11, páginas 355-363; Wickstrom, M., et al, Biochem Pharmacol (2010) Vol 79, páginas 2381 - 1290). Dado que el desetil-melflufen y el melfalán son relativamente hidrófilos, existe la posibilidad de atrapamiento intracelular de estos agentes. En células de MM *in vitro*, el melflufen proporciona al menos una exposición intracelular 20 veces mayor (como ABC) de agentes alquilantes en comparación con la observada después de una dosis equimolar de melfalán (Chauhan, D, et al, Clin Cancer Res (2013) Vol 19, páginas 3019-3031). Esto puede explicarse por un transporte más eficiente de melflufen a estas células, una conversión eficaz en otras moléculas (es decir, melfalán y desetil-melflufen) dentro de las células y una desaparición menos rápida de estas moléculas de las células.

35 Los comportamientos y las propiedades de distribución del melflufen mencionados anteriormente están ahora respaldados por datos farmacocinéticos clínicos en seres humanos.

Los presentes inventores han descubierto que tras la administración de clorhidrato de melflufen, el melfalán se encuentra en el plasma con una concentración máxima entre 5 y 10 minutos después de finalizar la perfusión de melflufen (véase la sección de Ejemplos 2.1, a continuación). La dosificación de melflufen a una velocidad de perfusión de 1,0 a 1,8 mg/min (por ejemplo, como una perfusión de 40 mg durante 30 minutos) es particularmente compatible con esta cinética: permite el suministro de una dosis eficaz de melfalán a los compartimentos necesarios sin que los niveles sistémicos de melfalán sean tan altos como para provocar efectos adversos. La exposición plasmática total de melfalán evaluada como ABC después de la administración de melflufen es similar a los datos históricos sobre exposición después de la administración de melfalán (Mougenot, P., et al, Cancer Chemother Pharmacol (2004) Vol 53, páginas 503-512; Nath, C. E., et al, Br J Clin Pharmacol (2010) Vol 69, páginas 484-497). Sin embargo, es probable que la concentración intracelular de melfalán en las células tumorales sea considerablemente mayor, tal como se ha tratado anteriormente.

50 Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que cuando se administra melflufen, la velocidad de perfusión es muy importante y afectará tanto a la seguridad como a la eficacia de la dosis (véase el Ejemplo 1 y las Figuras 1(a) a (c)). Cuando la velocidad de perfusión es inferior a 1,8 (por ejemplo, una dosis de melflufen de 25 o 40 mg administrada durante 30 minutos) $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{inf} son significativamente más bajos de lo que cabría esperar en comparación con una velocidad de perfusión de más de 1,8 (por ejemplo, una dosis de 55 mg durante 30 minutos). A partir de estos datos se puede concluir que existe una relación no lineal entre la dosis y la seguridad, y cuando la velocidad de perfusión se mantiene por debajo de 1,8 mg/min, la reducción del riesgo de toxicidad y de efectos secundarios es significativa.

60 Los presentes inventores han descubierto además que el perfil de seguridad del melflufen cuando se dosifica a una velocidad de perfusión de 1,0 a 1,8 mg/min (por ejemplo, a 40 mg durante 30 minutos) es bueno. Es similar al de otros alquilantes, con neutropenia y trombocitopenia como los episodios adversos más comunes. En pacientes tratados con 40 mg de melflufen (como clorhidrato de melflufen) durante 30 minutos en todos los ciclos de tratamiento, la incidencia de episodios de grado 3 y grado 4 de neutropenia y trombocitopenia estaban en un nivel aceptable. Cuando se administró una dosis mayor, las incidencias de episodios de grado 3 y grado 4 de neutropenia y trombocitopenia fue significativamente mayor, al igual que las incidencias de infecciones e infestaciones de Grado 3 y Grado 4 (véase Tabla 7 y Tabla 13, a continuación).

65 En resumen, se puede utilizar una velocidad de perfusión de 1,0 a 1,8 mg/min de melflufen (por ejemplo, una dosis de

35 a 45 mg de melflufen administrada durante 25 a 35 minutos) en pacientes con MM sin el riesgo de redistribución de melflufen de nuevo al plasma, que podría aumentar la toxicidad y los efectos secundarios, proporcionando a la vez mayores niveles intracelulares de melfalán en comparación con la administración de melfalán en sí. El perfil de seguridad apoya esto, y muestra que la dosis de melflufen de la presente invención no tiene mayor riesgo de efectos adversos que los alquilantes conocidos aprobados.

Adicionalmente, el beneficio del actual régimen de dosis para los pacientes que tienen MM es sorprendentemente significativo. Los datos divulgados en este documento muestran que la pauta posológica reivindicada es un tratamiento especialmente eficaz de MM.

Se realizó el análisis de los datos del Ejemplo 2 (véase la sección de Ejemplos 3.1 y 4.1, a continuación). Mirando los resultados del Ejemplo 2b, que son los datos con el último punto de corte de datos, de los 30 pacientes con MM avanzado recidivante y recidivante y refractario tratados con ≥ 2 ciclos de 40 mg de melflufen (como clorhidrato de melflufen) administrados como una dosis intravenosa durante 30 minutos en combinación con dexametasona (con una mediana de 4 líneas de terapia previas, incluyendo IMiD, IP y melfalán en todos menos dos pacientes), 19 pacientes (63 %) informaron una mejor respuesta de respuesta mínima (RM) o mejor; y 12 pacientes (40 %) informaron una respuesta parcial (RP) o mejor. La supervivencia libre de progresión (SLP) mediana en el Ejemplo 2b fue de 7,9 meses basado en episodios en la población evaluable para eficacia ($n = 30$). Eso es un aumento en la SLP de alrededor de 4 meses en comparación con los medicamentos recientemente aprobados pomalidomida + dexametasona (SLP en Fase II = 4,2 meses: Richardson, P., et al, *Blood* (2014) Vol 123, páginas 1826 - 1832.; SLP en la Fase III = 4,0: San Miguel, J., et al., *Lancet Oncol*, (2013), Vol 14, páginas 1055-1066; y SLP en la Fase III basado en la evaluación de la revisión del Comité de Revisión Independiente de Adjudicación (IRAC por sus siglas en inglés) en el análisis final de SLP = 3,6 meses (etiqueta Pomalyst de la FDA (2015) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204026s005s006s008lbl.Pdf) y carfilzomib (SLP en Fase II = 3,7 meses: Siegel, D. S., et al, *Blood* (2012) Vol 120, páginas 2817 - 2824).

El análisis de los datos del ejemplo 2a, que son los datos que tienen el punto de corte (a), la proporción de riesgo del tratamiento con melflufen en comparación con el tratamiento con pomalidomida es de 0,68 (0,44 - 1,05). Figura 4, los gráficos de Kaplan-Meier para melflufen y pomalidomida, muestran claramente que especialmente en el tiempo después de 5 meses, el tratamiento con melflufen conduce a una progresión más lenta del MM.

El melflufen administrado mediante el régimen de la presente invención ofrece por tanto mejoras significativas en la supervivencia en una enfermedad que actualmente no tiene cura. Por tanto, la pauta posológica de la presente invención ofrece a los pacientes un tiempo valioso que no proporcionan los fármacos actualmente disponibles para MM.

El ejemplo 2 y los estudios clínicos mencionados anteriormente para los que se informó la SLP incluyen una gran proporción de pacientes con MM refractario; los resultados del Ejemplo 2 se comparan favorablemente con los otros estudios mencionados anteriormente. En el punto de corte de datos del Ejemplo 2b, el estado refractario estaba disponible para 29 de los 30 pacientes en el Ejemplo 2a. De estos 29 pacientes, 24 (83 %) fueron refractarios a IMiD, 19 (66 %) fueron refractarios a IP y 15 (52 %) refractarios a los alquilantes. Diecisiete (17) de 29 pacientes (59 %) eran doble refractarios (IMiD e IP) y 9 (31 %) eran refractarios dobles y alquilantes. Veintitrés (23) de 29 pacientes (79 %) fueron refractarios a la última línea de tratamiento. El número mediano de terapias previas fue de 4 (intervalo de 1 a 13) en los 40 pacientes. Los datos disponibles muestran que las respuestas al melflufen combinado con 40 mg semanales de dexametasona son rápidas y duraderas. De los 30 pacientes evaluados, 19 pacientes (63 %) han informado una mejor respuesta de RM o mejor y 12 pacientes (40 %) han informado de una RP o mejor.

Como se mencionó anteriormente en el Ejemplo 2b, 15 de los 29 pacientes (52 %) fueron refractarios a un alquilante. 8 de los 15 pacientes refractarios a los alcalinizadores lograron al menos una RP. De hecho, 8 de los 11 pacientes que alcanzaron al menos una RP fueron refractarios alquilantes. Esto es significativo porque demuestra actividad para el melflufen cuando se administra mediante el régimen de la presente invención que es independiente del cambio de clase de fármaco, que se utiliza a menudo como una estrategia eficaz en las últimas líneas de terapia. Por último, los presentes inventores han descubierto que, a diferencia de muchos principios activos donde la cantidad que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará con el sujeto en tratamiento, incluyendo el tipo, la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto y la función renal y hepática del sujeto, así como la gravedad del mieloma múltiple, que no es el caso del melflufen. Muy sorprendentemente, la pauta posológica de la presente invención es adecuada para todos los sujetos y no necesita ser modificada en vista de las características detalladas del paciente. Como tal, la presente invención proporciona una pauta posológica simple que es eficaz en todos los pacientes que tienen MM sin que sea necesaria una titulación de dosis individual. Los inventores también han descubierto que el melflufen no parece tener ningún efecto sobre la función renal y, por tanto, en pacientes con función renal deficiente, no sería necesario reducir la dosis de melflufen. Las dosis de melfalán generalmente se reducen en pacientes que tienen una función renal deficiente.

En resumen, los resultados clínicos descritos en el presente documento apoyan que el melflufen administrado de acuerdo con la pauta posológica de la invención proporciona una administración dirigida de metabolitos alquilantes a las células tumorales (como las células de MM) y, por lo tanto, ejerce una mayor actividad antitumoral en comparación

con la administración equimolar de melfalán y con un perfil de seguridad similar. Adicionalmente, en el Ejemplo 2b (es decir, los datos del Ejemplo 2 con la última fecha de corte) se logra una SLP mediana especialmente buena de 7,9 meses (basado en episodios en la población evaluable para eficacia) cuando los pacientes son tratados siguiendo la pauta posológica de la invención. La eficacia es persistente en las poblaciones de MM, incluidos los pacientes con MMRR que son doble refractarios y refractarios a los alquilantes.

Melflufen y sus sales

El melflufen y sus sales, especialmente su sal de clorhidrato, son conocidos de, por ejemplo, los documentos WO 01/96367 y WO 2014/065751.

Para disipar cualquier duda, en este documento, cuando se utiliza el término "melflufen", incluye sal/es del mismo, a menos que se indique lo contrario.

También para disipar cualquier duda, cuando se menciona en este documento, la masa de melflufen es la masa de la molécula de melflufen excluyendo la masa de cualquier componente de sal a menos que se indique explícitamente lo contrario.

Las sales de melflufen que son adecuadas para su uso en la presente invención son aquellas en las que un contraión es farmacéuticamente aceptable. Las sales adecuadas incluyen las formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos. En particular, las sales adecuadas formadas con ácidos de acuerdo con la invención incluyen las formadas con ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, tales como aminoácidos o con ácidos organosulfónicos, tales como ácidos alquil(C₁-C₄)- o arilsulfónicos que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo con halógeno. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de ácidos clorhídricos, bromhídricos, sulfúricos, nítricos, cítricos, tartáricos, acéticos, fosfóricos, lácticos, pirúvicos, acéticos, trifluoroacéticos, succínicos, perclóricos, fumáricos, maleicos, glicólicos, lácticos, salicílicos, oxálico, oxaloacéticos, metanosulfónicos, etanosulfónicos, p-toluenosulfónicos, fórmicos, benzoicos, malónicos, naftaleno-2-sulfónicos, bencenosulfónicos, isetiónicos, ascórbicos, málicos, ftálicos, aspárticos y glutámicos, lisina y arginina.

Las sales preferidas de melflufen incluyen sales de adición ácidas tales como las formadas a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, acético, p-toluenosulfónico, tartárico, sulfúrico, succínico, fosfórico, oxálico, nítrico, metanosulfónico, málico, maleico y cítrico. Más preferentemente, la sal de melflufen según la presente invención es la sal clorhidrato (es decir, la sal de adición formada a partir de ácido clorhídrico).

Los expertos en la materia de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que reaccionan o en los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Antes de que se forme en solución, el melflufen, o una sal del mismo, para su uso en la presente invención puede estar en forma de solvato.

Dosis y formulaciones

En el presente documento se divulga el melflufen, o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del mieloma múltiple, en el que se administra una dosis de melflufen (excluyendo la masa de cualquier sal) como una dosis parenteral a una velocidad de perfusión de aproximadamente 1,0 a 1,8 mg/min.

En el presente documento se divulga el melflufen, o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del mieloma múltiple, en el que se administra una dosis de melflufen (excluyendo la masa de la sal) de alrededor de 35 a 45 mg (preferentemente alrededor de 40 mg) como una dosis parenteral durante alrededor de 25 a 35 minutos (preferentemente alrededor de 30 minutos).

La velocidad de perfusión de melflufen para su uso en el tratamiento del mieloma múltiple es de 1,2 a 1,4 mg/min, por ejemplo, 1,2, 1,3 o 1,4 mg/min. preferentemente, la velocidad de perfusión de melflufen para su uso en la presente invención es de 1,3 mg/min, por ejemplo 1,33 mg/min.

La dosis total máxima de melflufen o sal del mismo, (excluyendo la masa de cualquier sal) es 45 mg, y más preferentemente 42,5 mg. preferentemente, la dosis mínima total de melflufen o sal del mismo, (excluyendo la masa de cualquier sal) es 35 mg, y más preferentemente 37,5 mg.

Preferentemente, la duración máxima de la perfusión es de 35 minutos, más preferentemente 33 minutos. Preferentemente, la duración total mínima de la perfusión es de 25 minutos, y más preferentemente de 27 minutos.

En cuanto a la dosis de melflufen para su uso en la presente invención, cuando se hace referencia a una masa de melflufen o una sal del mismo, es la masa cuando no se incluye ningún componente de sal en el cálculo de la masa de dosis del melflufen. El peso molecular del melflufen sin sal es 498,42 g/mol. Para una dosis de una sal de melflufen,

la masa de dosis real administrada al paciente debe tener en cuenta la masa de sal. Esto es rutinario para el experto en la materia.

5 Por ejemplo, cuando el melflufen está en forma de su sal de clorhidrato (HCl), tiene un peso molecular de 534,88 g/mol. Para una dosis de melflufen de 35 a 40 mg, la dosis equivalente de clorhidrato de melflufen será de aproximadamente 37,6 a 48,3 mg.

10 La presente invención también está dirigida a clorhidrato de melflufen, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del mieloma múltiple, en el que una dosis de melflufen (incluida la masa de la sal) se administra como una dosis parenteral a una velocidad de perfusión de aproximadamente 1,4 mg/min aproximadamente.

15 También se divulga en el presente documento clorhidrato de melflufen para su uso en el tratamiento o profilaxis del mieloma múltiple, en el que se administra una dosis de clorhidrato de melflufen (incluida la masa de la sal) de aproximadamente 37,6 a 48,3 mg (preferentemente 40 a 45 mg, y más preferentemente 42,9 mg) como una dosis parenteral durante 25 a 35 minutos (preferentemente 30 minutos).

20 El melflufen, o una sal del mismo, de la presente invención se administra en una dosis de alrededor de 35,0 a 45,0 mg de melflufen, preferentemente 36,0 a 44,0 mg, preferentemente 37,0 a 43,0 mg, preferentemente 37,5 a 42,5 mg (por ejemplo 37,5, 38,0, 38,5, 39,0, 39,5, 40,0, 40,5, 41,0, 41,5, 42,0 o 42,5 mg), más preferentemente 38,0 a 42,0 mg; y lo más preferentemente 39,0 a 41,0 mg (por ejemplo 39,0, 39,5, 40,0, 40,5 o 41,0 mg, más preferentemente 39,5, 40,0 o 40,5 mg y lo más preferentemente 40,0 mg).

25 En realizaciones en las que el melflufen está en forma de su sal de HCl, una dosis de 37,6 a 48,3 mg, preferentemente 39,0 a 47,0 mg, más preferentemente 41,0 a 45,0 mg, más preferentemente 42,5 a 43,5 mg y lo más preferentemente 42,9 mg, de clorhidrato de melflufen (incluida la masa del componente de sal), se administra como una dosis parenteral durante 25 a 35 minutos.

30 Preferentemente el melflufen, o una sal del mismo, de la presente invención se administra durante 26 a 34 minutos, más preferentemente durante 27 a 33 minutos, incluso más preferentemente durante 28 a 32 minutos, incluso más preferentemente durante 29 a 31 minutos, y lo más preferentemente durante 30 minutos.

La pauta posológica de la presente invención se administra como una dosis parenteral y, por lo tanto, la dosis de melflufen debe estar en forma de un líquido, por ejemplo, una solución o suspensión que comprende el melflufen.

35 Preferentemente el melflufen, o una sal del mismo, de la presente invención se toma como parte de un ciclo de tratamiento. En un ciclo, el melflufen se puede administrar el día 1 del ciclo, donde el ciclo dura X días, sin más melflufen administrado durante los siguientes X-1 días. X puede ser, por ejemplo, de 14 a 42, preferentemente de 14 a 35 días, y más preferentemente de 21 a 28 días; por ejemplo, 21 días o 28 días. En una realización preferida, el melflufen, o una sal del mismo, se administra de acuerdo con la pauta posológica de la presente invención el día 1 de un ciclo de 21 días seguido de 20 días de descanso sin administrar más melflufen durante ese tiempo; o se administra de acuerdo con la pauta posológica de la presente invención, el día 1 de un ciclo de 28 días seguido de 27 días de descanso sin administrar más melflufen durante ese tiempo. Preferentemente, el ciclo de tratamiento es de 21 días.

45 El ciclo puede repetirse una o varias veces según la categoría, clase o etapa del MM. Por ejemplo, el ciclo se puede repetir de 1 a 15 veces, por ejemplo, de 2 a 12 veces, por ejemplo, de 2 a 7 veces, por ejemplo, de 2, 3, 4, 5, 6 o veces. El ciclo se puede repetir, 3, 4 o 5 veces.

50 Un médico o clínico experto puede determinar fácilmente el número de ciclos de melflufen, o una sal del mismo, requerido para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del mieloma múltiple.

55 El melflufen para su uso en la presente invención se puede proporcionar como una dosis unitaria. Las formulaciones de dosis unitarias preferidas para su uso en la presente invención son aquellas que contienen una dosis requerida de melflufen, como se mencionó anteriormente. Por ejemplo, una dosis unitaria de melflufen, o una sal del mismo (excluyendo el peso de cualquier sal) de 35 a 45 mg: por ejemplo, 35, 36, 37, 37,5, 38, 39, 40, 41, 42, 42,5, 43, 44 o 45 mg. preferentemente, la dosis unitaria es 40 mg (por ejemplo, 40,0 mg). Cuando el melflufen está en forma de su sal de HCl, una dosis unitaria de clorhidrato de melflufen puede ser de 37,6 a 48,3 mg: por ejemplo, 37,6, 38, 39, 40, 41, 42, 42,5, 42,9, 43, 44, 45, 43, 47, 48 o 48,3 mg.

60 El melflufen para su uso en la presente invención se puede proporcionar como una dosis dividida (es decir, de manera que cuando se agregan múltiples dosis divididas, se llega a una dosis unitaria de melflufen). Las dosis divididas preferidas para su uso en la presente invención son las que contienen una fracción apropiada de una dosis del melflufen mencionada anteriormente. Una pluralidad (dos o más [por ejemplo, dos, tres o cuatro; preferentemente dos]) de dosis divididas de melflufen se pueden proporcionar para llegar a una dosis unitaria (es decir, una dosis requerida de melflufen como se ha mencionado anteriormente). La pluralidad de dosis divididas proporcionadas para hacer una dosis unitaria puede ser la misma dosis dividida (por ejemplo, se pueden proporcionar dosis de 2 x 20 mg para llegar a una dosis unitaria de 40 mg), o pueden ser diferentes dosis divididas (por ejemplo, se puede proporcionar

una dosis de 1 x 20 mg y 2 x 10 mg para llegar a una dosis unitaria de 40 mg).

Una dosis dividida de melflufen, o una sal del mismo (excluyendo el peso de cualquier sal), puede ser, 1 a 35 mg: por ejemplo, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 12 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 22,5 mg, 25 mg, 27,5 mg, 30 mg, 32,5 mg o 35 mg. preferentemente, una dosis dividida es de 10 a 25 mg.

Cuando el melflufen está en forma de su sal de HCl, una dosis dividida de clorhidrato de melflufen (incluida la masa de la sal) puede ser de 1 a 35 mg: por ejemplo, 1 mg, 1,45 mg, 5 mg, 10 mg, 12 mg, 12,5 mg, 12,9, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 17,5 mg, 17,9 mg, 18 mg, 19 mg, 19,5 mg, 20 mg, 21,45 mg, 22,5 mg, 22,9 mg, 25 mg, 27,5 mg, 22,9 mg, 30 mg, 32,5 mg o 35 mg. preferentemente, una dosis dividida es de 10 a 25 mg. preferentemente, la dosis dividida es 21,45 mg (preferentemente se proporcionan dosis de 2 x 21,45 mg para llegar a una dosis unitaria de 42,9 mg de clorhidrato de melflufen).

En la pauta posológica de la presente invención, la dosis de melflufen, o una sal del mismo, se administra como una dosis parenteral. Como tal, las formulaciones farmacéuticas útiles según la invención son las adecuadas para la administración parenteral.

La administración parenteral incluye la administración intravenosa (en una vena) (bolo o perfusión), intraarterial (en una arteria), perfusión intraósea (en la médula ósea), intramuscular (en el músculo), intradérmica (en la dermis) y subcutánea (debajo de la piel). Preferentemente, la dosis de la presente invención se administra por vía intravenosa o intraarterial, y más preferentemente por perfusión intravenosa. Como tales, las formulaciones farmacéuticas especialmente útiles para la presente invención son las adecuadas para la administración intravenosa, y más especialmente la perfusión intravenosa. La velocidad de perfusión es preferentemente una perfusión de velocidad constante.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Preferentemente, las formulaciones se pueden presentar en dosis unitarias o en envases de dosis dividida, por ejemplo, ampollas y viales sellados. La formulación se puede almacenar en un estado liofilizado que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina, una solución fisiológicamente aceptable o agua para inyección, inmediatamente antes de su uso.

Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección y perfusión extemporáneas a partir de polvos, gránulos u otra composición seca. Las composiciones de ejemplo para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables, no tóxicos, adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio u otros agentes dispersantes o humectantes y de suspensión, incluyendo monoglicéridos y diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico o Cremaphor.

Preferentemente, la dosis de melflufen se administra como solución farmacéutica. Preferentemente, la dosis de melflufen se administra como una solución farmacéutica que tiene un volumen de 1 a 1500 ml; preferentemente de 10 a 1000 ml, más preferentemente de 100 a 600 ml, más preferentemente de 150 a 500 ml, más preferentemente de 200 a 450 ml, e incluso lo más preferentemente de 250 a 400 ml (por ejemplo 250, 260, 270, 275, 280, 290, 300, 310, 320, 325, 330, 340, 350, 360, 370, 375, 380, 390 o 400 ml) y lo más preferentemente 275 a 400 ml (por ejemplo 290, 300, 320, 325, 330, 340, 350, 360, 370, 375 o 400 ml). Se prefiere especialmente que la dosis de melflufen se administre como una solución farmacéutica con un volumen de 290 a 370 ml, por ejemplo, 290, 300, 330, 350 o 370 ml, preferentemente de 300 a 350 ml, por ejemplo, 330 ml.

Preferentemente, la dosis de melflufen se administra como una solución farmacéutica que comprende una solución fisiológicamente aceptable, como una solución de glucosa. La expresión una "solución fisiológicamente aceptable" como se usa en el presente documento, puede ser una solución acuosa, como una solución de NaCl (como aproximadamente 0,9 % en peso de NaCl) o una solución de glucosa (como aproximadamente 4,5-5,5 % en peso de glucosa, por ejemplo, aproximadamente 5 % en peso), u otra solución fisiológicamente aceptable. Opcionalmente, cualquier solución de este tipo puede tamponarse. Preferentemente, una solución fisiológicamente aceptable de melflufen para su uso en la presente invención es una solución de glucosa, preferentemente una solución de glucosa al 4,5-5,5 % en peso, y lo más preferentemente una solución de glucosa al 5 % en peso.

Una solución farmacéutica que comprende melflufen, o una sal del mismo, (por ejemplo, melflufen liofilizado o una sal del mismo) y una solución fisiológicamente aceptable para la administración directa a un sujeto, generalmente comprende melflufen, o una sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 1,2 mg/ml o menos, preferentemente 1,0 mg/ml o menos, tal como aproximadamente 0,2 mg/ml. Por ejemplo, una solución farmacéutica que comprende melflufen, o una sal del mismo, para su uso en la presente invención puede tener una concentración de 0,01 mg/ml a 1,2 mg/ml, preferentemente de 0,05 mg/ml a 1,0 mg/ml, más preferentemente de 0,01 mg/ml a 0,5 mg/ml, por ejemplo 0,1 o 0,2 mg/ml.

La solución farmacéutica puede comprender melflufen, o una sal del mismo, en una concentración de hasta aproximadamente 4 mg/ml, que se puede diluir mediante la mezcla con más solución fisiológicamente aceptable (por ejemplo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a 1,2 mg/ml, como aproximadamente 0,2 mg/ml) antes de la administración a un paciente.

5 Una composición farmacéutica de melflufen, o una sal del mismo, puede proporcionarse que se pueda convertir en una solución farmacéutica mediante la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo, una solución fisiológicamente aceptable. Una composición farmacéutica de melflufen, o una sal del mismo, se puede proporcionar en un vial, de modo que una solución de concentración de 0,001 mg/ml a 4 mg/ml, preferentemente de 0,05 a 2,5 mg/ml, más
10 preferentemente de 0,1 a 1,2 mg/ml, e incluso más preferentemente de 0,3 a 0,6 mg/ml (por ejemplo, 0,3, 0,4, 0,5 o 0,6 mg/ml) se puede producir cuando un vehículo líquido estéril, por ejemplo, una solución fisiológicamente aceptable, se añade al vial. Esa solución se puede diluir más con más vehículo líquido estéril, preferentemente más solución fisiológicamente aceptable, antes de la administración a un paciente (por ejemplo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a 1,2 mg/ml, tal como aproximadamente 0,1 o aproximadamente 0,2 mg/ml).

15 Se puede proporcionar una composición farmacéutica de melflufen en un vial de 1 a 200 ml, preferentemente un vial de 10 a 100 ml, más preferentemente un vial de 30 a 60 ml, y más preferentemente un vial de 50 ml, de modo que una solución de concentración de 0,1 mg/ml a 4 mg/ml, preferentemente de 0,2 a 2,5 mg/ml, más preferentemente de 0,2 a 1,2 mg/ml e incluso más preferentemente de 0,3 a 0,6 mg/ml (por ejemplo, 0,3, 0,4, 0,5 o 0,6 mg/ml) se pueden
20 producir cuando se añade una solución fisiológicamente aceptable al vial. Esa solución puede diluirse adicionalmente como se describió anteriormente antes de la administración a un paciente.

Dicho vial puede comprender una dosis unitaria de melflufen, como se describió anteriormente (es decir, una dosis unitaria de 35 a 45 mg de melflufen; por ejemplo, una dosis de 37,6 a 48,3 mg de clorhidrato de melflufen), o una dosis dividida de melflufen como se describe anteriormente, que cuando se proporcionan múltiples dosis divididas, se llega a una dosis unitaria de melflufen (por ejemplo, para una dosis unitaria de 40 mg de melflufen, se pueden proporcionar dos viales (por ejemplo, viales de 50 ml) cada uno con una dosis dividida de 20 mg para lograr la dosis unitaria de 40 mg; por ejemplo, para una dosis unitaria de 42,9 mg de clorhidrato de melflufen, se pueden proporcionar dos viales que tienen cada uno una dosis dividida de 21,45 mg para lograr la dosis unitaria de 42,9 mg).

30 Preferentemente, el melflufen, o una sal del mismo, para su uso en la presente invención comprende una preparación farmacéutica liofilizada de un melflufen, o una sal del mismo. El término "preparación farmacéutica liofilizada de un melflufen o una sal del mismo" se entiende que significa que el melflufen o una sal del mismo está criodesecado ("liofilización", "liofilizado", etc. se pueden utilizar en el presente contexto de manera intercambiable con "criodesecado", etc.). Una preparación farmacéutica liofilizada de melflufen o una sal del mismo como se describe en el presente documento puede ser de color blanco, polvo esponjoso en contraste con un melflufen no liofilizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está típicamente en forma de polvo ligeramente amarillento denso.

40 Una preparación farmacéutica liofilizada de melflufen, o una sal del mismo, para su uso en la presente invención puede comprender sacarosa. La inclusión de sacarosa proporciona una preparación liofilizada que es estable como tal y soluble en agua, sin la presencia de un solvente orgánico, a una velocidad suficiente en comparación con la velocidad de degradación y, por tanto, es útil en terapia y no tiene la toxicidad provocada por el disolvente orgánico. Debido a la mayor solubilidad y/o velocidad de disolución del melflufen, o una sal del mismo, después de la liofilización en presencia de sacarosa, es posible preparar un melflufen disuelto o una sal del mismo, solución, tal como una
45 composición farmacéutica que comprende melflufen, o una sal del mismo, que tiene una concentración útilmente alta de melflufen y que está sustancialmente libre de disolventes orgánicos. La preparación de una preparación farmacéutica liofilizada, una composición farmacéutica liofilizada y un kit para preparar dichas composiciones, de melflufen o una sal del mismo, se describe en detalle en los documentos WO 2012/146625 y WO 2014/065741.

50 Una formulación farmacéutica de melflufen, o una sal del mismo, para su uso en la presente invención puede comprender una preparación farmacéutica liofilizada que comprende melflufen, o una sal del mismo. Cuando la formulación sea una solución farmacéutica, se puede preparar a partir de una preparación farmacéutica liofilizada que comprende melflufen, o una sal del mismo, y además comprende un disolvente fisiológicamente aceptable, como una solución de glucosa.

55 Debe entenderse que además de los principios particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión.

60 Mientras que el melflufen, o una sal del mismo, se puede usar como único principio activo en la presente invención, también es posible que se use en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y el uso de tales combinaciones proporciona una realización preferida de la invención. Tales agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes útiles en el tratamiento o la profilaxis del mieloma múltiple u otros materiales farmacéuticamente activos. Dichos agentes son conocidos en la técnica. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales para su uso en la presente invención incluyen esteroides (prednisona y dexametasona), IMiD (talidomida, lenalidomida y pomalidomida),
65 IP (bortezomib, carfilzomib e ixazomib), inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) (panobinostat), quimioterapia

convencional (alquilantes (por ejemplo, melfalán, ciclofosfamida, bendamustina), doxorubicina), anticuerpos anti-CD38 (daratumumab) y anticuerpos anti-SLAMF7 (elotuzumab); por ejemplo, esteroides (prednisona y dexametasona), IMiD (talidomida, lenalidomida y pomalidomida), IP (bortezomib y carfilzomib), inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) (panobinostat) y quimioterapia convencional (alquilantes (por ejemplo, melfalán, ciclofosfamida) y doxorubicina).

También se divulga en el presente documento melflufen, o una sal del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso en el tratamiento o la profilaxis del mieloma múltiple, en el que se administra una dosis de melflufen a una velocidad de 1,0 a 1,8 mg/min. Por ejemplo, se administra una dosis de 35 a 45 mg (preferentemente de 37,5 a 42,5 mg, más preferentemente de 39 a 41 mg y lo más preferentemente de 40 mg) como una dosis parenteral durante 25 a 35 minutos (preferentemente durante 30 minutos). Preferentemente, el agente terapéutico adicional es dexametasona.

También se divulga en el presente documento clorhidrato de melflufen, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del mieloma múltiple, en el que se administra una dosis de clorhidrato de melflufen (que incluye la masa de la sal) a una velocidad de 1,1 a 1,9 mg/min. Por ejemplo, como dosis de clorhidrato de melflufen (incluida la masa de la sal) de 37,6 a 48,3 mg (preferentemente de 40 a 45 mg, más preferentemente de 42,9 mg), se administra como una dosis parenteral durante 25 a 35 minutos (preferentemente durante 30 minutos). Preferentemente, el agente terapéutico adicional es dexametasona.

Cuando se usa en combinación, la dosis precisa del otro material farmacéuticamente activo puede variar con el programa de dosificación, la potencia del agente particular elegido, la edad, tamaño, sexo y condición del sujeto (típicamente un mamífero, por ejemplo, un ser humano), la naturaleza y la gravedad del melanoma y otros factores médicos y físicos relevantes.

Los agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con melflufen o una sal del mismo, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o como se determina de otro modo por un experto en la materia.

Cuando el agente terapéutico adicional sea dexametasona, preferentemente, la dosis es de 1 mg a 200 mg, preferentemente de 5 mg a 100 mg, más preferentemente de 10 mg a 80 mg y lo más preferentemente de 20 mg a 60 mg, por ejemplo, 40 mg.

El uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden usarse simultáneamente, secuencialmente o por separado con/desde la administración de la dosis del melflufen, o una sal del mismo. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar por separado en diferentes momentos durante el curso de la terapia o simultáneamente en formas de combinación dividida o única.

Cuando el agente terapéutico adicional sea dexametasona, preferentemente, la dexametasona se administra el mismo día y simultáneamente, secuencialmente o por separado de la administración del melflufen, o una sal del mismo. Más preferentemente, se administra por separado y el mismo día que el melflufen, o una sal del mismo.

Por ejemplo, cuando el melflufen, o una sal del mismo, para su uso en la presente invención se toma como parte de un ciclo de tratamiento (por ejemplo, melflufen, o una sal del mismo, se administra el día 1 de un ciclo que dura X días, sin tomar más melflufen durante los próximos X-1 días), la dexametasona puede administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado el mismo día en que se administra el melflufen (es decir, el día 1). X puede ser, por ejemplo, de 14 a 42, preferentemente de 14 a 35 días, y más preferentemente de 21 a 28 días; por ejemplo, 21 días o 28 días.

En una realización preferida de la invención, la dexametasona se administra el día 1 de un ciclo de tratamiento. Más preferentemente, la dexametasona también se administra semanalmente durante dicho ciclo de tratamiento, por ejemplo, se administra los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 21 días; o en los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días.

En otra realización preferida, se administra melflufen, o una sal del mismo, de acuerdo con la presente invención, el día 1 de un ciclo de 21 días, y la dexametasona se administra simultáneamente, secuencialmente o por separado el día 1 del ciclo, seguido de 20 días de descanso sin administrar más melflufen durante ese tiempo; o se administra, de acuerdo con la presente invención, el día 1 de un ciclo de 28 días, y la dexametasona se administra simultáneamente, secuencialmente o por separado el día 1 del ciclo, seguido de 27 días de descanso sin que se administre más melflufen durante ese tiempo. Preferentemente, el ciclo es de 21 días. En otra realización preferida, el ciclo es de 28 días. Preferentemente, la dexametasona se administra por separado del melflufen, o una sal del mismo, en el día 1. Preferentemente, la dexametasona se administra por vía oral o intravenosa.

En otra realización preferida, cuando el melflufen, o una sal del mismo, para su uso en la presente invención tomado como parte de un ciclo (por ejemplo, el melflufen se administra el día 1 de un ciclo que dura X días, sin tomar más melflufen durante los siguientes X-1 días), la dexametasona se administra simultáneamente, secuencialmente o por separado el mismo día en que se administra el melflufen (es decir, el día 1) y, posteriormente, semanalmente durante

el ciclo. Por ejemplo, la dexametasona se administra los días 1, 8, 15, 22, 29, etc., dependiendo de la duración del ciclo. X puede ser, por ejemplo, de 14 a 42, preferentemente de 14 a 35 días, y más preferentemente de 21 a 28 días; por ejemplo, 21 días o 28 días.

- 5 En tal realización, se administra melflufen, o una sal del mismo, de acuerdo con la presente invención, el día 1 de un ciclo de 21 días, seguido de 20 días de descanso sin administrar más melflufen durante ese tiempo, y la dexametasona se administra simultáneamente, secuencialmente o por separado el día 1 del ciclo y los días 8 y 15 del ciclo de 21 días; o melflufen, o una sal del mismo, de acuerdo con la presente invención, el día 1 de un ciclo de 28 días, seguido de 27 días de descanso sin administrar más melflufen durante ese tiempo, y la dexametasona se administra simultáneamente, secuencialmente o por separado el día 1 del ciclo y los días 8, 15 y 22 del ciclo de 28 días. Preferentemente, la dexametasona se administra por separado al melflufen, o una sal del mismo, el día 1 como una dosis oral o una dosis intravenosa (preferentemente una dosis oral). La última dosis de dexametasona puede ser dosis orales o dosis intravenosas (preferentemente las últimas dosis son dosis orales).

15 Mieloma múltiple

La pauta posológica de la presente invención es útil para el tratamiento del cáncer y, en particular, del mieloma múltiple. Hay varias categorías de mieloma múltiple, incluida la gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI), mieloma asintomático (subdividido en mieloma latente o mieloma indolente) y mieloma sintomático. El mieloma múltiple puede clasificarse como primario, refractario, recidivante y refractario y recidivante.

- 20 El mieloma múltiple recidivante (también conocido como mieloma recurrente) se puede definir como mieloma múltiple que recurre en o dentro de los 60 días posteriores a la última dosis de tratamiento.

- 25 El mieloma múltiple refractario se puede definir como mieloma múltiple que no responde al tratamiento. El mieloma refractario puede ocurrir en pacientes que nunca ven una respuesta de sus terapias de tratamiento o puede ocurrir en pacientes que inicialmente responden al tratamiento, pero no responden al tratamiento después de una recidiva.

- 30 El mieloma múltiple refractario y recidivante (MMRR) es un subtipo específico de mieloma múltiple refractario y se puede definir como mieloma múltiple que inicialmente responde al tratamiento, pero no responde al tratamiento después de una recidiva.

- 35 Actualmente hay 7 clases de medicamentos aprobados disponibles para el tratamiento del MM, concretamente, esteroides (por ejemplo, prednisona y dexametasona), IMiD (por ejemplo, talidomida, lenalidomida y pomalidomida), IP (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib e ixazomib), inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) (por ejemplo, panobinostat), quimioterapia convencional (por ejemplo, melfalán, ciclofosfamida, doxorubicina, bendamustina), anticuerpos anti-CD38 (daratumumab) y anticuerpos anti-SLAMF7 (elotuzumab).

- 40 Los pacientes que presentan MM activo sintomático reciben terapia de inducción primaria. Aquellos menores de aproximadamente 65 años y que por lo demás gozan de buena salud también se consideran para la terapia de consolidación con trasplante autólogo de células madre para mejorar la duración de la remisión (Moreau, P., et al, J Clin Oncol (2011), Vol 29, páginas 1898-1906; Rosinol, L., et al, Expert Rev Hematol (2014) Vol 7, páginas 43-53). El tipo de terapia de inducción variará mucho según la edad, estado de la enfermedad y presencia de otras comorbilidades. Las pautas de la NCCN para el mieloma múltiple (NCCN (2014). "NCCN Guidelines for Patients". National Comprehensive Cancer Network; <http://www.nccn.org/patients/guidelines/myeloma/index.html>) proporcionan una lista de pautas recomendadas como terapia primaria para pacientes elegibles para trasplante y no elegibles para trasplante. Las pautas que incluyen bortezomib y lenalidomida se utilizan con mayor frecuencia como terapia primaria; estos agentes a menudo se combinan con un alquilante para los candidatos que no son trasplantados. Hay varias pautas posológicas recomendadas para pacientes que no son elegibles para el trasplante estándar de células madre en la declaración de consenso del International Myeloma Working Group 2014 (Palumbo, A., et al, J Clin Oncol (2014) Vol 32, páginas 587-600). Invariablemente, se produce una recaída después de cada uno de estos agentes y se necesita una terapia de rescate.

- 55 El mieloma múltiple refractario (y/o MMRR) puede ser refractario a al menos un fármaco de una clase de fármacos seleccionados entre inhibidores de la proteasa (IP), fármacos inmunomoduladores (IMiD) o alquilantes. Algunos mielomas múltiples refractarios (y/o MMRR) serán refractarios a uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 o más) medicamentos de dos o más clases de medicamentos seleccionados entre inhibidores de la proteasa (IP), fármacos inmunomoduladores (IMiD) o alquilantes). El mieloma múltiple refractario (y/o MMRR) puede incluso ser refractario a dos o más fármacos de dos o más clases de fármacos seleccionados entre los inhibidores de la proteasa (IP), fármacos inmunomoduladores (IMiD) o alquilantes.

- 65 La elección del tratamiento para cualquier individuo con recaída de la enfermedad dependerá de una serie de variables, incluida la respuesta y la duración de la quimioterapia inicial, comorbilidades, reserva medular y si el paciente experimenta una recaída indolente o agresiva. La selección del tratamiento en MMRR es especialmente desafiante. Se encuentran disponibles múltiples terapias y combinaciones de algunos de los medicamentos aprobados mencionados anteriormente para el tratamiento de MMRR. En general, los pacientes con mieloma recibirán un

promedio de 4 a 8 pautas diferentes durante su vida. Sin embargo, a pesar de la disponibilidad de terapias efectivas, las combinaciones óptimas y la secuenciación de estos agentes con otras terapias y entre sí aún no están claras. En última instancia, los pacientes recaen de todas las opciones disponibles.

5 En muchos casos, los mismos agentes utilizados como terapia de inducción se pueden reinstaurar para la enfermedad recidivante si la enfermedad recurrió más de 6 a 12 meses después de que terminó la última terapia. Sin embargo, si la recaída es de menor duración, el paciente es refractario a la terapia inicial o la enfermedad está asociada con síntomas graves como insuficiencia renal o hipercalcemia, a menudo se selecciona una pauta con un mecanismo de acción diferente (cambio de clase). Los pacientes para los que se criopreservaron células madre en una fase temprana del transcurso de la enfermedad y que son candidatos a trasplante, pueden beneficiarse del trasplante autólogo de células madre (ASCT por sus siglas en inglés) como terapia de rescate (Cavo, M., *et al.* Blood (2011) Vol 117, páginas 6063-6073).

15 El melflufen, o una sal del mismo, para su uso de acuerdo con la pauta posológica de la presente invención es aplicable a cualquiera de las categorías y clases de mieloma múltiple mencionadas anteriormente. Es muy eficaz en el tratamiento de mieloma múltiple refractario, recidivante y refractario y recidivante. Por ejemplo, la pauta posológica de la presente invención que comprende la administración de melflufen es útil para pacientes refractarios (por ejemplo, refractarios o refractarios y recidivantes) a un inhibidor de proteasa (IP), fármaco inmunomodulador (IMiD) o alquilante. Es especialmente útil en pacientes que son refractarios (por ejemplo, refractarios o refractarios y recidivantes) a un alquilante, por ejemplo, una o más de melfalán en dosis bajas, melfalán en dosis altas y ciclofosfamida. También es útil para pacientes refractarios a uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 o más) fármacos de dos o más clases de fármacos seleccionados entre inhibidores de proteasa (IP), fármacos inmunomoduladores (IMiD) o alquilantes.

25 El melflufen para su uso de acuerdo con la pauta posológica de la presente invención también es especialmente útil en pacientes que son refractarios (por ejemplo, refractarios o refractarios y recidivantes) a al menos un fármaco inmunomodulador (IMiD), y más especialmente en pacientes que son refractarios (por ejemplo, refractarios o refractarios y recidivantes) a al menos el fármaco inmunomodulador lenalidomida, y más especialmente al menos lenalidomida y otros 2, 3 o 4 fármacos que incluyen al menos un inhibidor de proteasa (IP) y un fármaco inmunomodulador (IMiD).

30 El melflufen para su uso de acuerdo con la pauta posológica de la presente invención también es especialmente útil en pacientes que son refractarios (por ejemplo, refractarios o refractarios y recidivantes) al menos a pomalidomida y/o daratumumab.

35 Una combinación de melflufen, o una sal del mismo, y dexametasona para su uso de acuerdo con la pauta posológica de la presente invención es muy útil en el tratamiento de mieloma múltiple refractario, recidivante y refractario y recidivante, y más especialmente en el tratamiento del mieloma múltiple refractario y recidivante. Por ejemplo, la pauta posológica de la presente invención que comprende la administración de melflufen y dexametasona, es útil para pacientes refractarios (por ejemplo, refractarios o refractarios y recidivantes) a un inhibidor de la proteasa (IP), fármaco inmunomodulador (IMiD) o alquilante. Es especialmente útil en pacientes que son refractarios (por ejemplo, refractarios o refractarios y recidivantes) a un alquilante, por ejemplo, una o más de melfalán en dosis bajas, melfalán en dosis altas y ciclofosfamida. También es útil para pacientes refractarios a uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 o más) fármacos de dos o más clases de fármacos seleccionados entre inhibidores de proteasa (IP), fármacos inmunomoduladores (IMiD) o alquilantes. La pauta posológica de la presente invención que comprende la administración de melflufen y dexametasona, también es especialmente útil en pacientes que son refractarios (por ejemplo, refractarios o refractarios y recidivantes) a al menos un fármaco inmunomodulador (IMiD), y más especialmente en pacientes que son refractarios (por ejemplo, refractarios o refractarios y recidivantes) al menos al fármaco inmunomodulador lenalidomida; y más especialmente a al menos lenalidomida y otros 2, 3 o 4 otros fármacos que incluyen al menos un inhibidor de proteasa (IP) y fármacos inmunomoduladores (IMiD). La pauta posológica de la presente invención que comprende la administración de melflufen y dexametasona, también es especialmente útil en pacientes que son refractarios (por ejemplo, refractarios o refractarios y recidivantes) a al menos pomalidomida y/o daratumumab.

Ejemplos

1. General:

1.1 Elegibilidad para la inclusión en los ensayos clínicos de los ejemplos 1 y 2

Edades elegibles para el estudio: 18 años y mayores
 Géneros elegibles para el estudio: Ambos
 Acepta voluntarios saludables: No

1.2 Criterios de inclusión en los ensayos clínicos de los ejemplos 1 y 2

1.2 (a) Criterios de inclusión:

1. Sexo masculino o femenino, 18 años o más
- 5 2. El paciente tiene un diagnóstico de mieloma múltiple con enfermedad recidivante y/o recidivante y refractaria documentada
3. El paciente tiene una enfermedad medible definida como cualquiera de las siguientes:
 - 10 a. Proteína monoclonal sérica $\geq 0,5$ g/dl por electroforesis de proteínas
 - b. ≥ 200 mg de proteína monoclonal en la orina en electroforesis de 24 horas
 - 15 c. Cadena ligera libre de inmunoglobulina sérica ≥ 10 mg/dl Y proporción anormal de inmunoglobulina kappa sérica a cadena ligera libre lambda
 - d. Si no se detecta proteína monoclonal, entonces ≥ 30 % de células plasmáticas de médula ósea monoclonales
- 20 4. El paciente ha recibido al menos 2 o más líneas de terapia previas, incluidas lenalidomida y bortezomib, y ha demostrado progresión de la enfermedad en los 60 días posteriores a la finalización de la última terapia
5. Esperanza de vida de ≥ 6 meses
- 25 6. El paciente tiene un estado funcional ECOG ≤ 2 (serán elegibles los pacientes con un estado funcional más bajo basado únicamente en dolor óseo secundario a mieloma múltiple)
7. Las mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo en suero u orina negativa antes del registro del paciente
- 30 8. Las pacientes femeninas en edad fértil y los pacientes masculinos no vasectomizados aceptan practicar métodos anticonceptivos apropiados
9. Capacidad para comprender el propósito y los riesgos del estudio y proporcionar el consentimiento informado firmado y fechado y la autorización para usar la información médica protegida
- 35 10. El paciente tiene, o acepta tener, un dispositivo de perfusión aceptable para la perfusión de melflufen
11. ECG de 12 derivaciones con intervalo QtcF ≤ 470 ms
- 40 12. Los siguientes resultados de laboratorio deben cumplirse dentro de los 21 días posteriores al registro del paciente:
 - o Recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1.000 células/dl ($1,0 \times 10^9/l$)
 - 45 o Recuento de plaquetas ≥ 75.000 células/dl ($75 \times 10^9/l$)
 - o Hemoglobina $\geq 8,0$ g/dl
 - 50 o Bilirrubina total $\leq 1,5$ x límite superior de normal
 - o Función renal: Depuración de creatinina estimada ≥ 45 ml/min o creatinina sérica $\leq 2,5$ mg/dl
 - o AST (SGOT) y ALT (SGPT) $\leq 3,0$ x ULN

55 1.2 (b) Criterios de exclusión:

1. El paciente tiene evidencia de hemorragia interna o de mucosas y/o es refractario a la transfusión de plaquetas
- 60 2. Cualquier condición médica que, en opinión del investigador, impondría un riesgo excesivo para el paciente o afectaría negativamente a su participación en este estudio
3. Infección activa conocida que requiere tratamiento antiinfeccioso parenteral u oral
- 65 4. Otras neoplasias malignas en los últimos 3 años, con la excepción del carcinoma de células basales tratadas adecuadamente, cáncer de piel de células escamosas, carcinoma in situ del cuello uterino

5. Otra terapia antimieloma en curso. Los pacientes pueden estar recibiendo terapia concomitante con bisfosfonatos y corticosteroides en dosis bajas para la gestión de los síntomas y las condiciones comórbidas. Las dosis de corticosteroides deben mantenerse estables durante al menos 7 días antes del registro del paciente.

5 6. Mujeres embarazadas o en período de lactancia

7. Enfermedad psiquiátrica grave, alcoholismo activo o adicción a las drogas que pueden dificultar o confundir la evaluación de seguimiento

10 8. Infección vírica conocida por VIH o hepatitis B o C

9. El paciente tiene amiloidosis sintomática concurrente o leucemia de células plasmáticas

15 10. Síndrome de POEMS

11. Terapias citotóxicas previas, incluidos los agentes citotóxicos en investigación, para mieloma múltiple dentro de las 3 semanas (6 semanas para las nitrosoureas) antes del inicio del tratamiento del estudio. Terapia biológica novedosa (incluidos los agentes en investigación de esta clase) o corticosteroides dentro de las 2 semanas anteriores al registro del paciente. El paciente tiene efectos secundarios de la terapia anterior \geq grado 1 o valor basal anterior.

20 12. Trasplante previo de células madre periféricas dentro de las 12 semanas posteriores al registro del paciente

25 13. Radioterapia dentro de los 21 días anteriores al Ciclo 1 Día 1. Sin embargo, si el portal de radiación cubría \leq 5 % de la reserva de médula ósea, el paciente puede inscribirse independientemente de la fecha de finalización de la radioterapia

14. Intolerancia conocida a la terapia con esteroides

30 1.3 Régimen de tratamiento para los ensayos clínicos de los ejemplos 1 y 2

Ejemplo 1: 4 niveles de dosis (15, 25, 40 y 55 mg) de clorhidrato de melflufen intravenoso (excluida la masa del componente de sal) en 290 a 370 ml de solución de glucosa administrada durante 30 minutos el día 1 de un ciclo de 21 días (en combinación con el tratamiento con dexametasona los días 1, 8 y 15), durante al menos 1 ciclo y hasta 12 ciclos, fueron evaluados.

35 Ejemplo 2: Una extensión de un solo brazo al descubierto en la dosis de 40 mg durante 30 minutos del Ejemplo 1. Se administró melflufen intravenoso durante 30 minutos el día 1 de un ciclo de 21 días o un ciclo de 28 días (en combinación con un tratamiento de dexametasona de 40 mg (oral o intravenosa) los días 1, 8 y 15) durante al menos 2 ciclos, y hasta el número indicado de ciclos. La duración del ciclo se amplió durante el ensayo clínico del Ejemplo 2 de 21 a 28 días según una enmienda del protocolo para permitir una mejor recuperación de neutrófilos y trombocitos antes de iniciarse un nuevo ciclo.

45 Fue posible reducir la dosis de 40 mg a 25 mg de melflufen para los pacientes del ensayo en relación con los efectos adversos de trombocitopenia/neutropenia.

50 Los resultados del ejemplo 2a son de un corte de datos del punto temporal (a). Los resultados del ejemplo 2b son de un corte de datos del punto temporal (bi) para los datos de eficacia, que fue aproximadamente 12 meses después del punto temporal (a); y a partir de un de corte de datos del punto temporal (bii) para los datos de seguridad, que fue aproximadamente 10 meses después del punto temporal (a).

1.4 Sustancia farmacológica

55 El clorhidrato de melflufen se puede obtener como se describe en el documento WO 01/96367. El polvo de clorhidrato de melflufen para solución para perfusión usado en los Ejemplos 1 y 2 se proporcionó como un sólido liofilizado blanco, en concentraciones de vial de 15 mg o 25 mg (la masa del clorhidrato de melflufen excluye la masa del componente de sal).

60 Antes de la administración, el polvo para solución para perfusión de clorhidrato de melflufen de cada vial se disuelve en 40 ml de solución de glucosa al 5 % y se mezcla agitando el vial. A continuación, la solución del vial se inyecta en una bolsa de perfusión de 250 ml de solución de glucosa al 5 %. Para llegar a la dosis deseada en una bolsa de perfusión, la solución en más de un vial (por ejemplo, dos viales o tres viales) puede inyectarse en la bolsa de perfusión. Por ejemplo, para llegar a una dosis de 40 mg, la solución de un vial de 15 mg y la solución de un vial de 25 mg pueden añadirse a una bolsa de perfusión de 250 ml de solución de glucosa al 5 % (lo que da como resultado un volumen total de 330 ml en la bolsa de perfusión).

65

La dexametasona en grado farmacéutico se puede obtener de muchos proveedores.

2. Ejemplo 1

5 2.1 Estudio farmacocinético clínico

Se estudió el comportamiento farmacocinético (PK) del melflufen en el hombre (proporcionado como una sal de clorhidrato de melflufen) y los metabolitos melfalán y desetil-melflufen. Se realizó un análisis preliminar de los datos farmacocinéticos en seis pacientes. Los participantes tenían un diagnóstico de mieloma múltiple y cumplían con los criterios de inclusión establecidos anteriormente. Los parámetros farmacocinéticos por paciente se muestran en la Tabla 1 y los perfiles representativos de concentración-tiempo para los compuestos en un paciente con una dosis de 25 mg, un paciente con una dosis de 40 mg y un paciente con una dosis de 55 mg de melflufen se muestran en la Figura 1(a), 1(b) y 1(c) respectivamente.

15 Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos para melflufen y sus metabolitos melfalán y desetil-melflufen por sujeto en el

		Ejemplo 1					
Dosis de Hcl de melflufen (mg)		15	25	25	40	40	55
Melfalán	T _{1/2} (h)	1,31	1,28	1,38	1,21	1,52	1,30
	t _{máx} (min)	31	37	38	35	40	41
	C _{máx} (ng/ml)	173	562	398	508	480	1050
	ABC _{inf} (ng/ml*h)	387	1233	757	835	875	2133
	ABC ₀₋₄ (ng/ml*h)	332	1073	650	745	725	1848
Melflufen	T _{1/2} (min)	13	4,6	3,9	1,1	1,8	2,7
	t _{máx} (min)	15	12	15	15	25	25
	C _{máx} (ng/ml)	39	102	158	222	160	245
	ABC _{inf} (ng/ml*h)	16,3	40,8	58,9	89,3	50,2	102
	ABC ₀₋₄ (ng/ml*h)	13,5	40,8	54,9	89,3	50,2	102
Desetil-melflufen	T _{1/2} (min)	27	17	13	6,0	3,6	13
	t _{máx} (min)	29	25	29	25	25	29
	C _{máx} (ng/ml)	6,5	12,3	13,0	12,3	10,3	16,6
	ABC _{inf} (ng/ml*h)	4,46	9,08	9,44	5,50	3,73	9,77
	ABC ₀₋₄ (ng/ml*h)	1,51	9,07	4,05	5,50	3,73	9,77

20 Como puede verse en las tablas anteriores y en la figura 1, durante la administración de melflufen como perfusión intravenosa durante 30 minutos, las concentraciones de melflufen alcanzaron una meseta temprana o comenzaron a disminuir durante la última parte de la perfusión. Una vez finalizada la perfusión, las concentraciones de melflufen disminuyeron con una vida media en el orden de 3 a 5 minutos y ya no se pudieron medir en 15 minutos.

25 El melfalán se formó rápidamente y alcanzó concentraciones plasmáticas superiores a las del melflufen en el primer punto de medición (15 minutos después del inicio de la perfusión de melflufen). Una vez finalizada la perfusión de melflufen, las concentraciones plasmáticas de melfalán continuaron aumentando durante hasta 10 minutos y, posteriormente, disminuyeron a un ritmo similar al que se observaba típicamente después de una perfusión de melfalán ("Alkeran prescribing information". US Food and Drug Administration. FDA (2012)).

30 Este retraso en la concentración plasmática máxima de melfalán es compatible con una formación extensa de melfalán a partir de melflufen en los tejidos periféricos con la posterior distribución de melfalán de regreso a la sangre. La depuración estimada de melfalán después de la administración de melflufen fue de la misma magnitud que en los estudios publicados con la administración directa de dosis equimolares de melfalán, indicando una conversión cercana a completa de melflufen en melfalán (Nath, C. E., *et al.* Br J Clin Pharmacol (2010) Vol 69, páginas 484-497). El metabolito desetil-melflufen solo alcanzó concentraciones muy bajas en plasma y se eliminó con una vida media de aproximadamente 15 minutos o menos.

También se observaron resultados y conclusiones farmacocinéticos similares en un ensayo clínico en el que se administró de 15 mg a 130 mg de clorhidrato de melflufen (excluyendo la masa del componente de sal) durante 30

minutos en pacientes con diferentes tipos de cáncer.

2.2 Discusión de los datos farmacocinéticos

5 Los resultados del Ejemplo 1 descrito anteriormente demuestran que la farmacocinética de melflufen se caracteriza por concentraciones plasmáticas bajas y una desaparición muy rápida del plasma después del final de la perfusión intravenosa durante 30 minutos, con una vida media de 3 a 5 minutos. La farmacocinética del melfalán después de la administración de melflufen se caracteriza por una formación rápida, donde las concentraciones plasmáticas superan las de melflufen en los 15 minutos posteriores al inicio de la perfusión de melflufen, pero donde las concentraciones plasmáticas máximas fueron más bajas que después de las infusiones equimolares de melfalán a una velocidad similar (Mougenot, P., et al, *Cancer Chemother Pharmacol* (2004)) Vol 53, páginas 503-512, Nath, C. E., et al. *Br J Clin Pharmacol* (2010) Vol 69, páginas 484-497). Las concentraciones plasmáticas máximas de melfalán aparecieron con un retraso de hasta 10 minutos después de finalizar la perfusión de melflufen. Después de la perfusión de melflufen, el ABC y la vida media de eliminación del melfalán coincidieron con los observados después de dosis equimolares de melfalán (Mougenot, P., et al, *Cancer Chemother Pharmacol* (2004)) Vol 53, páginas 503-512, Nath, C. E., et al. *Br J Clin Pharmacol* (2010) Vol 69, páginas 484-497).

20 De forma general, las observaciones sugirieron un mecanismo en el que el melflufen se distribuye rápida y ampliamente a los tejidos o componentes sanguíneos fuera del compartimento plasmático, donde se forma melfalán y, posteriormente, se distribuye de nuevo al plasma. No hay signos de redistribución de melflufen al plasma. La farmacocinética del melfalán, incluida la influencia de los factores del paciente, se ha caracterizado previa y extensamente durante la terapia con melfalán.

25 Como se ha analizado anteriormente, el melflufen se distribuye muy rápidamente fuera del compartimento plasmático y posteriormente se metaboliza a melfalán en células y tejidos. La conversión de melflufen en melfalán ocurre principalmente intracelularmente y se cataliza por peptidasas y esterases. Es poco probable que la eliminación renal de melflufen o el metabolismo hepático contribuyan a la eliminación de melflufen ya que la rápida desaparición del plasma y el metabolismo local prohíben que melflufen llegue a estos órganos en cualquier cantidad significativa.

30 La relación entre la función renal y la farmacocinética del melfalán se evaluó en dos estudios más pequeños que incluyeron de 11 a 15 pacientes (Adair, C. G., et al, *Cancer Chemother Pharmacol* (1986) Vol 17, páginas 185 - 188; Osterborg, A., et al, *Eur J Cancer Clin Oncol* (1989) Vol 25, páginas 899-903), y en un ensayo clínico farmacocinético poblacional con 100 pacientes (Nath, C. E., et al. *Br J Clin Pharmacol* (2010) Vol 69, páginas 484-497).

35 En esos estudios, muy pocos pacientes tenían una tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min. Los resultados fueron consistentes en todos los estudios y demostraron un aumento ligeramente inferior al doble en el ABC de melfalán y la vida media de eliminación cuando la TFG disminuyó de 120 ml/min a 30 ml/min. La información de prescripción de melfalán establece que se debe considerar una reducción de la dosis de hasta un 50 % en pacientes con insuficiencia renal. Como el melflufen parece metabolizarse completamente a melfalán, es probable que el ABC y la vida media de eliminación del melfalán aumenten con la función renal alterada en un grado similar durante el tratamiento con melflufen.

45 Sin embargo, la ventaja específica del melflufen cuando se administra de acuerdo con la invención es la rápida distribución a los tejidos con metabolismo local a melfalán que da como resultado altas concentraciones intracelulares de melfalán. No es necesario reducir la dosis de melflufen en pacientes con insuficiencia renal. Se espera que la distribución de melflufen y el metabolismo local a melfalán no se vean afectados por la función renal. Una vida media de eliminación más prolongada del melfalán no producirá acumulación, ya que el melflufen se administra en una única perfusión de 30 minutos con un intervalo de al menos 7 días.

50 2.3. Seguridad de varias dosis de melflufen

Se registraron episodios adversos emergentes del tratamiento (EAET) de cualquier grado en 29 pacientes que participaron en el Ejemplo 1 (4 pacientes con una dosis de 15 mg de melflufen durante 30 minutos; 7 pacientes con una dosis de 25 mg de melflufen durante 30 minutos; 12 pacientes con una dosis de 40 mg de melflufen durante 30 minutos; y 6 pacientes con una dosis de 55 mg de melflufen durante 30 minutos).

60 Se notificó un total de 157 EAET en 26 de los 29 pacientes del estudio. Los EAET más frecuentes que ocurren al menos una vez en un paciente específico, todos los grados, independientemente de la relación con el fármaco del estudio, incluida la trombocitopenia (69 % del número total de EAET, informado en 20 pacientes), anemia (59 %, informado en 17 pacientes), neutropenia (41 %, informado en 12 pacientes) y náuseas (38 %, informado en 11 pacientes). EAET de grado 3 o 4, independientemente de la relación con el fármaco del estudio, se han notificado en el 76 % de los pacientes (en 22 de 29 pacientes). Todos los acontecimientos se han notificado como frecuentes en relación con el tratamiento con alquilantes, incluido melfalán.

65 En la Tabla 1 se muestra el número total de EAET de Grado 3 y 4 relacionados con el tratamiento registrados en al menos 2 pacientes a los diversos niveles de dosis usados en el Ejemplo 1, así como episodios de grado 3 y 4 de

trombocitopenia, neutropenia y neutropenia febril. Los EAET de Grado 3 o 4 relacionados más comunes fueron trombocitopenia y neutropenia reversibles, que ocurrieron al menos una vez en el 41 % y 38 % de los pacientes respectivamente. Más de estos episodios relacionados con la médula ósea ocurrieron en el grupo de 55 mg en comparación con los otros grupos.

5

Tabla 2: Todos los EAET de grado 3 y 4 relacionados con el tratamiento, episodios de grado 3 y 4 de trombocitopenia, neutropenia y neutropenia febril informados en cada nivel de dosis en el Ejemplo 1

	15 mg (n = 4) n (número total de episodios)	25 mg (n = 7) n (número total de episodios)	40 mg (n = 12) n (número total de episodios)	55 mg (n = 6) n (número total de episodios)
Cualquiera	2 (4)	5 (13)	7 (23)	6 (58)
Trombocitopenia	1(1)	2 (3)	4 (9)	5 (28)
Neutropenia	0 (0)	2 (6)	4 (8)	5 (17)
Neutropenia febril	1 (1)	0 (0)	1 (2)	1 (1)

3. Ejemplo 2a

10

El ejemplo 2a son los datos/resultados del ejemplo de ensayo clínico 2 en el punto temporal (a) durante el ensayo clínico.

3.1 Datos de eficacia del estudio en pacientes con MMRR

15

Por el punto de corte de datos para el Ejemplo 2a, a 38 pacientes con MM recidivante se les había administrado una dosis de 40 mg de clorhidrato de melflufen (la dosis de 40 mg excluye la masa del componente de sal) administrada durante 30 minutos cada 3 semanas (21 días) en combinación con dexametasona semanal (día 1, 8 y 15). Se administraron 162 dosis de melflufen en total. El número medio de ciclos iniciados fue de 3 (1-13) y la duración mediana del tratamiento fue de 13 semanas (2-51). La intensidad media de la dosis fue del 96 % (77-100). Por el punto de corte de datos, diez pacientes todavía estaban en tratamiento, 2 habían completado el tratamiento y 26 pacientes abandonaron el tratamiento (15 debido a EA, 8 debido a EP, 2 muertes y 1 por otros motivos). Veintisiete pacientes todavía estaban en el estudio (10 pacientes en tratamiento y 17 en seguimiento), mientras que 11 pacientes estaban fuera del estudio (8 pacientes por muerte, 1 por EP, 1 retiró el consentimiento y 1 se perdió en el seguimiento).

25

Se pudo evaluar la eficacia en veintisiete pacientes (según el protocolo, estos pacientes habían recibido al menos dos ciclos de melflufen y tenían evaluaciones de seguimiento adecuadas). 11 pacientes no fueron evaluables para la respuesta debido a una rápida progresión temprana (7), terminación anticipada debido a episodios adversos (3) o demasiado temprano para evaluar (1).

30

Un resumen de las características iniciales de los 38 pacientes del estudio, incluyendo los pacientes evaluables para eficacia, se muestran en la siguiente Tabla 3. El 66 % tenía mieloma múltiple en estadio II-III del International Staging System (ISS) y el 26 % tenía factores de riesgo citogenéticos de alto riesgo por factores de riesgo citogenéticos por (FISH), 47 % de riesgo estándar y 27 % no se realizaron/desconocidos. Los pacientes tenían una mediana de 5 años (1-15) desde el diagnóstico y una mediana de 4 (2-9) líneas de terapia anteriores. El 62 % eran doble refractarios a IMiD e IP y el 57 % eran refractarios a un alquilante.

35

Tabla 3: Características basales de los pacientes del ejemplo 2a

Características	Total	Eficacia evaluable (n = 27)	
	N = 38	Respondedores (n = 11)	No respondedores (n = 16)
Edad mediana, años (intervalo)	65 (47-76)	68 (48-74)	63 (47 - 73)
≥ 75 años, n (%)	2 (5)	0	0
Años desde el diagnóstico, mediana (intervalo)	5** (1-15)	7 (7-15)*	5 (1-14)
Número de líneas de terapia anteriores, mediana (intervalo)	4 (2-9)	4 (3-7)	3 (2-6)
fase ISS, n (%)			
I	11 (29)	5 (45)	6 (38)
II o III	25 (66)	5 (45)	

(continuación)

Características	Total	Eficacia evaluable (n = 27)	
	N = 38	Respondedores (n = 11)	No respondedores (n = 16)
Desconocido	2(5)	1(9)	0
Estado funcional ECOG, n (%)			
0	16(42)	6 (55)	8 (50)
1	20 (53)	5 (45)	6 (38)
No realizado	2 (5)	0	2 (13)
Factor de riesgo citogenético por FISH, n (%)			
Alto [del(17)p13, t(4;14)(p16;q32) o t(14; 16)(q32;q23)]	10 (26)	2 (18)	5 (31)
Estándar	18 (47)	5 (45)	8 (50)
No realizado	9 (24)	3(37)	3 (19)
Desconocido	1 (3)	1 (9)	0
Doble refractario (IMiD e IP)***, n (%)	23* (62)	5 (45)	11 (69)
Refractario al melfalán, ciclofosfamida o bendamustina, n (%)	21* (57)	8 (73)	5 (55)
*Falta información sobre un paciente **Falta información sobre dos pacientes ***16 pacientes (59 %) fueron doble refractarios en la población evaluable para eficacia (N = 27)			

5 De los 27 pacientes evaluables para eficacia, 15 mostraron una mejor respuesta de Respuesta Mínima (RM) o mejor: 2 pacientes lograron una respuesta parcial muy buena (RPMB) y 9 lograron una respuesta parcial (RP) para una TRG del 41 %. Cuatro pacientes adicionales lograron una respuesta mínima (RM) para una tasa de beneficio clínico (TBC) del 56 %. La Tabla 4 resume estos resultados. La Tabla 4 también muestra los resultados en 35 pacientes tratados con uno o más ciclos de melflufen.

Tabla 4: Datos de eficacia de pacientes tratados con 40 mg de melflufen en el ejemplo 2a

	n	Muy buena respuesta positiva (RP)	Respuesta positiva (RP)	Respuesta mínima (RM)	Enfermedad estable (EE)	Enfermedad progresiva (EP)	Tasa de respuesta general (TRG)	Tasa de beneficio clínico (TBC)
Evaluable ≥ 2 ciclos	27	2	9	4	11	1	41 %	56 %
Evaluable ≥ 1 ciclo	35	2	9	4	12	8	31 %	43 %

10 La TRG general para pacientes evaluables es del 41 % y la TBC es del 56 %.

15 La Figura 2 muestra el cambio en los niveles de paraproteínas para la eficacia evaluable de los 27 pacientes. Las paraproteínas son producidas en grandes cantidades por células de mieloma anormales y, por lo tanto, son un indicador de la actividad del mieloma múltiple: los niveles de paraproteínas caerán con un tratamiento exitoso. Como puede observarse en la Figura 2, los niveles de paraproteínas disminuyeron en 22 de los 27 pacientes, con reducciones superiores al 50 % en 12 pacientes y superiores al 90 % en 4 pacientes.

20 La Figura 3 muestra un gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) para todos los pacientes del Ejemplo 2a tratados con al menos una dosis de 40 mg de clorhidrato de melflufen como una dosis intravenosa durante 30 minutos ("ALL") (n = 38), y el paciente evaluable para eficacia ("PP") como se describió anteriormente (n = 27). La supervivencia libre de progresión (SLP) mediana fue de 9,4 meses (95 % de CI: 3,7 a ∞) basado en 13 episodios en 27 pacientes.

25 La Figura 4 también muestra el gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) para todos los pacientes del Ejemplo 2a tratados con al menos una dosis de 40 mg de clorhidrato de melflufen (n = 38), y además muestra el gráfico de Kaplan-Meier de SLP para pacientes en el ensayo clínico de fase II de pomalidomida (San Miguel, J., *et al.*, *Lancet Oncol*, (2013), Vol 14, páginas 1055-1066). La SLP mediana de pomalidomida es de 4,0 meses. Como

se puede observar, la SLP a largo plazo para melflufen es mucho más alta que para pomalidomida. La razón de riesgo de melflufen en comparación con pomalidomida es de 0,68 (0,44 - 1,05), es decir, hay una reducción del 32 % en el riesgo de muerte durante 16 meses cuando se usa melflufen en comparación con pomalidomida en una población de pacientes con MMRR.

5 La Figura 5 muestra un gráfico de Kaplan-Meier de duración de la respuesta (DDR) en los 11 pacientes que respondieron al tratamiento (RP o mejor). La duración de la respuesta (DDR) mediana fue de 9,6 meses (95 % de CI: 7,1 a ∞) basado en 4 episodios en 11 pacientes.

10 Es importante que los datos de respuesta clínica en los ensayos clínicos de MM se interpreten en el contexto de la información sobre la exposición previa al tratamiento de los pacientes y su resistencia a tratamientos anteriores. La Tabla 5 resume el estado refractario de los pacientes evaluables para eficacia (basado en el IMWG (Palumbo, A., et al, J Clin Oncol (2014) Vol 32, páginas 587-600) definición: en recaída o dentro de los 60 días posteriores a la última dosis de tratamiento) en los 27 pacientes evaluables para eficacia. Antes de la entrada al ensayo clínico, 26 de estos eran refractarios a al menos una clase de IP, IMiD y alquilantes. 16 pacientes (59 %) fueron doble refractarios (IP+IMiD) y 14 pacientes (52 %) refractarios a los alquilantes.

20 De los 14 pacientes que previamente demostraron ser refractarios al tratamiento con alquilantes se incluyeron en el ensayo clínico. 9 de estos pacientes mostraron resistencia a la ciclofosfamida, 4 a melfalán en dosis bajas y 3 a melfalán en dosis altas.

La Tabla 5 también resume la TRG y la tasa de beneficio clínico (TBC) por subgrupo de pacientes en estado refractario.

25 Tabla 5: Estado refractario en el valor inicial; Tasa de respuesta general (TRG) y Tasa de beneficio clínico (TBC) basadas en el estado refractario de los 27 pacientes evaluables para su eficacia en el ejemplo 2a

Estado refractario	n (%)	TRG (\geq RP) Total 11 de 27 (41%)	TBC (\geq RM) Total 15 de 27 (56%)
Ninguno	1 (4)	1 (100)	1 (100)
IP	17 (63)	6 (35)	8 (47)
IMiD	23 (85)	8 (35)	12 (52)
Alquilante	14 (52)	8 (57)	9 (64)
Melfalán en dosis bajas	4	2	3
Melfalán en dosis altas	3	2	3
Ciclofosfamida	9	6	6
IP + IMiD	16 (59)	5 (31)	7 (44)
IP + IMiD + alquilante	9 (33)	3 (33)	4 (44)
Triple refractario (2 IP/ImiD + 1 ImiD/IP)	10 (37)	4 (4)	6 (60)
Refractario a pomalidomida	10 (37)	3 (30)	5 (50)

Se observó una TRG similar a la TRG general (41 %) en pacientes refractarios a IP (35 %), refractarios a IMiD (35 %), refractarios a los alquilantes (57 %), pacientes doble refractarios (31 %) y triple refractarios (40 %). Por tanto, se observaron buenos resultados en las poblaciones de pacientes independientemente del estado refractario.

30 De los 11 pacientes que tuvieron una RP confirmada después del tratamiento con melflufen, se documentó que 5 pacientes eran doble refractarios (IP+IMiD). La tasa de respuesta en esta población doble refractaria fue, por tanto, similar a la tasa de respuesta en toda la población del ensayo clínico, donde 11 de 27 pacientes tenían una RP confirmada.

35 También es de destacar que 8 de los 11 pacientes que respondieron fueron refractarios a los alquilantes y que 8 de los 14 pacientes refractarios a los alquilantes en el ensayo clínico respondieron con una RP. Estos datos sugieren que el melflufen tiene una eficacia significativa en la enfermedad refractaria a los alquilantes.

40 Por tanto, el melflufen tiene una actividad prometedora en pacientes con MMRR muy pretratados en los que las terapias convencionales han fallado, y especialmente en pacientes refractarios a alquilantes. En la Tabla 6 se muestra la TRG y TBC basadas en el número de agentes refractarios previos en pacientes evaluables para eficacia (n = 27). Los respondedores y no respondedores no muestran diferencias importantes en el número de terapias previas.

45 Estos datos muestran que hay un efecto de tratamiento sustancial y duradero con 40 mg de melflufen (como clorhidrato

de melflufen) administrados durante 30 minutos en esta población de MM muy pretratada y altamente refractaria.

Tabla 6: TRG y TBC basadas en el número de agentes refractarios previos en pacientes evaluables para eficacia en el Ejemplo 2a (n = 27)

Número de agentes refractarios*	n (%)	TRG (\geq RP) Total 11 de 27 (41%)	CBR (\geq RM) Total 15 de 27 (56%)
0	1 (4)	1 (100)	1 (100)
1	26 (96)	10 (38)	14 (54)
2	21 (78)	9 (43)	12 (57)
3	16 (59)	7 (44)	10 (63)
4	7 (26)	3 (43)	5 (71)
*sin contar los esteroides			

5

3.2 Datos de seguridad en estudio en pacientes con MMRR

Como se ha mencionado anteriormente, según el punto de corte de los datos del Ejemplo 2a, se habían dosificado 38 pacientes con 162 dosis de 40 mg de clorhidrato de melflufen durante 30 minutos. El número mediano de ciclos fue de 3 (1-13) y la duración mediana del tratamiento fue de 13 semanas (2-51 semanas). La intensidad de la dosis fue del 96 % (77-100).

10

Diez pacientes todavía estaban en tratamiento, 2 habían completado el tratamiento (\geq 8 ciclos de terapia) y 26 pacientes interrumpieron el tratamiento (15 debido a EA, 8 debido a EP, 2 muertes y 1 por Caquexia en enfermedad progresiva). Todavía estaban en el estudio veintisiete pacientes (10 pacientes en tratamiento y 17 en seguimiento), mientras que 11 pacientes estaban fuera del estudio (8 pacientes por muerte, 1 por EP, 1 retiró el consentimiento y 1 se perdió en el seguimiento).

15

Los 38 pacientes experimentaron episodios adversos emergentes del tratamiento (EAET) de cualquier grado relacionados con el fármaco. Treinta y cuatro pacientes (90 %) experimentaron EAET de grado 3 o 4, y 33 (87 %) pacientes experimentaron EAET de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento.

20

Las incidencias de EAET \geq Grado 3 y Grado 4 informadas en $>$ 5 % de los pacientes (n = 38) que recibieron 40 mg de clorhidrato de melflufen durante todos los ciclos de tratamiento se muestran en la Tabla 7.

25

También se proporciona en la Tabla 7 un resumen de los EAET de Grado \geq 3 y Grado 4 en 6 pacientes a los que se les administró una dosis mayor de clorhidrato de melflufen (55 mg) en el Ejemplo 1. Los EAET se evalúan en relación con el tratamiento del estudio. En el grupo de dosis de 55 mg de clorhidrato de melflufen, todos los pacientes desarrollaron neutropenia de Grado 3 o Grado 4 y 5 pacientes de 6 pacientes desarrollaron trombocitopenia de Grado 3 o Grado 4. Como se muestra en la Tabla 7, la incidencia de trombocitopenia y neutropenia fue mucho menor para la dosis de 40 mg de clorhidrato de melflufen.

30

La aparición de otros EAET de grado \geq 3 y grado 4 (es decir, excluyendo trombocitopenia y neutropenia) fue baja para la dosis de 40 mg de clorhidrato de melflufen. La toxicidad hematológica fue común, pero los EAET no hematológicos fueron poco frecuentes.

35

Se encontró que el perfil de seguridad de melflufen es similar al de otros alquilantes, con neutropenia y trombocitopenia como los EA más frecuentes.

40 Tabla 7: EAET \geq grado 3 relacionados con el tratamiento notificados en $>$ 5 % de los pacientes en el ejemplo 2a (N = 38)

Clasificación de órganos del sistema (Término preferido)	40 mg de clorhidrato de melflufen		55 mg de clorhidrato de melflufen
	Relacionado con el tratamiento \geq grado 3 n (%)	Relacionado con el tratamiento grado 4 n (%)	Relacionado con el tratamiento \geq grado 3 n (%)
Cualquier grado 3 y/o grado 4 relacionado con el tratamiento	33 (87)	19 (50)	6 (100)

(continuación)

Clasificación de órganos del sistema (Término preferido)	40 mg de clorhidrato de melflufen		55 mg de clorhidrato de melflufen
	Relacionado con el tratamiento \geq grado 3 n (%)	Relacionado con el tratamiento grado 4 n (%)	Relacionado con el tratamiento \geq grado 3 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	29 (76)	18 (47)	6 (100)
<i>Trombocitopenia</i>	26 (68)	13 (34)	5 (83)
<i>Neutropenia</i>	20 (53)	10 (26)	6 (100)
<i>Anemia</i>	15 (40)	0	2 (33)
<i>Leucopenia</i>	13 (34)	5 (13)	0
<i>Neutropenia febril</i>	2 (5)	0	0
<i>Pancitopenia</i>	0	0	1 (17)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	7 (18)	0	1 (17)
<i>Astenia</i>	2 (5)	0	0
<i>Fatiga</i>	2 (5)	0	1 (17)
<i>Pirexia</i>	2 (5)	0	0
Infecciones e infestaciones	3 (8)	0	3 (50)
<i>Neumonía</i>	3 (8)	0	2 (33)
<i>Septicemia</i>			1 (17)
<i>Infeción del tracto urinario</i>			1 (17)
Investigaciones	4 (10)	0	0
<i>Disminución del recuento de neutrófilos</i>	4 (10)	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	3 (8)	1 (3)	0
<i>Hiperglucemia</i>	3 (8)	1 (3)	0
Trastornos cutáneos y subcutáneos	0	0	1 (17)
<i>Erupción cutánea</i>	0	0	1 (17)

De los 38 pacientes a los que se les administró 40 mg de melflufen en el Ejemplo 2a, trece pacientes (34 %) experimentaron EAET graves y 8 pacientes (21 %) experimentaron EAET graves relacionados con el tratamiento (Tabla 8). Siete pacientes (18 %) tuvieron EAET que llevaron a una reducción de la dosis de melflufen. Tres pacientes (8 %) tenían EAET que condujeron a la muerte.

5

Tabla 8 EAET graves relacionados con melflufen 40 mg en el ejemplo 2a

Término del episodio adverso	Número de pacientes (%)
<i>Neumonía</i>	3 (8)
Neutropenia febril	2 (5)
Pirexia	2 (5)
Diarrea	1 (3)
Sepsis por <i>Escherichia coli</i>	1 (3)
Neutropenia	1 (3)

4. Ejemplo 2b

10

El Ejemplo 2b son los datos/resultados del Ejemplo 2 de ensayo clínico en:

punto temporal (bi) para los datos de eficacia, que fue aproximadamente 12 meses después del punto temporal (a); y

15

punto temporal (bii) para los datos de seguridad, que fue aproximadamente 10 meses después del punto temporal

(a).

Los datos del ejemplo 2b se tomaron en el punto temporal (bi) para los datos de eficacia durante el ensayo clínico, que fue aproximadamente 12 meses después del punto temporal (a); y en el punto temporal (bii) para los datos de seguridad durante el ensayo clínico, que fue aproximadamente 10 meses después del punto temporal (a);

4.1 Datos de eficacia del estudio en pacientes con MMRR en el punto temporal (bi)

Por el punto de corte de datos (bi), 40 pacientes con MM recidivante habían recibido una dosis de 40 mg de clorhidrato de melflufen (la dosis de 40 mg excluye la masa del componente de sal) administrada durante 30 minutos cada 3 semanas (21 días) en combinación con dexametasona semanal (día 1, 8 y 15) o cada 4 semanas (28 días) en combinación con dexametasona semanal (día 1, 8, 15 y 22).

Se evaluó la eficacia de 30 pacientes (según el protocolo, estos pacientes habían recibido al menos dos ciclos de melflufen y tenían evaluaciones de seguimiento adecuadas). 10 pacientes no fueron evaluables para la evaluación de la eficacia debido a la rápida progresión temprana (8) o la terminación anticipada debido a episodios adversos (2).

De los 30 pacientes evaluables para eficacia, 15 mostraron una mejor respuesta de Respuesta Mínima (RM) o mejor: 2 pacientes lograron una respuesta parcial muy buena (RPMB) y 9 lograron una respuesta parcial (RP) para una TRG del 41 %. Cuatro pacientes adicionales lograron una respuesta mínima (RM) para una tasa de beneficio clínico (TBC) del 56 %. La Tabla 9 resume estos resultados. La Tabla 9 también muestra los resultados en los 40 pacientes tratados con uno o más ciclos de melflufen.

Tabla 9: Datos de eficacia de pacientes tratados con 40 mg de melflufen en el ejemplo 2b

	n	Muy buena respuesta positiva (RP)	Respuesta positiva (RP)	Respuesta mínima (RM)	Enfermedad estable (EE)	Enfermedad progresiva (EP)	Tasa de respuesta general (TRG)	Tasa de beneficio clínico (TBC)
Evaluable ≥ 2 ciclos	30	3	9	7	10	1	40 %	63 %
Evaluable ≥ 1 ciclo	40	3	9	8	11	9	30 %	50 %

La TRG general para pacientes evaluables es del 40 % y la TBC es del 63 %.

Por el corte de datos, la duración de la respuesta (DDR) mediana fue de 7,7 meses (95 % de confianza entre varios, 4,6 meses a ∞) basado en 11 episodios en 12 pacientes, 1 paciente todavía estaba vivo, no había progresado y, por lo tanto, fue censurado en el último momento de la evaluación del tumor. Este análisis se ha realizado en todos los pacientes que respondieron (≥RP).

La Figura 6 muestra un gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) para todos los pacientes del Ejemplo 2b tratados con al menos una dosis de 40 mg de clorhidrato de melflufen como una dosis intravenosa durante 30 minutos ("ITT") (n = 40), y el paciente evaluable para eficacia ("PP") como se describe anteriormente (n = 30). La supervivencia libre de progresión (SLP) mediana en la población con PP fue de 7,9 meses (95 % de CI: 4,1 a 12 meses) basado en 25 episodios en 30 pacientes. 5 pacientes seguían vivos, no habían progresado y, por lo tanto, fueron censurados en el último momento de la evaluación del tumor. La supervivencia libre de progresión (SLP) mediana en la población con ITT fue de 4,3 meses (95 % de CI: 3,7 a 9,5 meses) basado en 34 episodios en 40 pacientes con datos disponibles. 6 pacientes seguían vivos, no habían progresado y, por lo tanto, fueron censurados en el último momento de la evaluación del tumor. Estos datos sugieren que las respuestas podrían tener una duración considerable y que también los pacientes con RM y EE pueden tener un beneficio de duración considerable hasta la progresión.

Como también se señaló en la Sección 3.2, es importante que los datos de respuesta clínica en los ensayos clínicos de MM se interpreten en el contexto de la información sobre la exposición previa al tratamiento de los pacientes y su resistencia a tratamientos anteriores. La Tabla 10a resume el estado refractario de los pacientes evaluables para eficacia en el Ejemplo 2b (punto corte de datos (bi)) basado en el IMWG (Palumbo, A., et al, J Clin Oncol (2014) Vol 32, páginas 587-600) definición: en recaída o dentro de los 60 días de la última dosis de tratamiento) en los 29 pacientes evaluables para la eficacia y que tenían datos para la evaluación de refractariedad (datos de refractariedad faltantes para 1 de los 30 pacientes). Antes de la entrada al ensayo clínico, 28 de estos eran refractarios a al menos una clase de IP, IMiD y alquilantes. 17 pacientes (59 %) fueron doble refractarios (IP+IMiD) y 15 pacientes (52 %) refractarios a alquilantes.

Se incluyeron en el ensayo clínico 15 pacientes que previamente demostraron ser refractarios al tratamiento con

alquilantes. 10 de estos pacientes mostraron resistencia a la ciclofosfamida, 5 a melfalán en dosis bajas y 3 a melfalán en dosis altas.

5 La Tabla 10a también resume la TRG y la tasa de beneficio clínico (TBC) por subgrupo de pacientes en estado refractario.

Tabla 10a: Estado refractario en el valor inicial; Tasa de respuesta general (TRG) y Tasa de beneficio clínico (TBC) basadas en el estado refractario de los 29 pacientes evaluables para su eficacia en el ejemplo 2b

Estado refractario ^b	Pacientes evaluables para eficacia (N = 29), n (%)	TRG (≥ RP) Total 12 de 30 (40 %)	TBC (≥ RM) Total 19 de 30 (63 %)
Ninguno	1 (3)	1 (100)	1 (100)
IP	19 (66)	7 (37)	12 (63)
IMiD	24 (83)	9 (38)	15 (63)
Alquilante	15 (52)	8 (53)	11 (73)
Melfalán en dosis bajas	5 (17)	2 (40)	3 (60)
Melfalán en dosis altas	3 (10)	2 (67)	3 (100)
Ciclofosfamida	10 (34)	6 (60)	8 (80)
IP + IMiD	17 (59)	6 (35)	10 (59)
IP + IMiD + alquilante	9 (31)	3 (33)	4 (44)
Triple refractario (2 IP/ImiD + 1 ImiD/IP)	10 (34)	3 (30)	7 (70)
Refractario a pomalidomida	11 (38)	4 (36)	6 (55)
Refractario a anticuerpos	2 (5)	0	1 (50)+
^a Basado en datos disponibles para 29 de los 30 pacientes evaluables para eficacia (1 paciente con datos faltantes) ^b Según la definición de IMWG (Rajkumar <i>et al.</i> 2011). ^c Un paciente refractario a daratumumab y un paciente a elotuzumab.			

10 Se observó una TRG similar a la TRG general (40 %) en pacientes refractarios a IP (37 %), refractarios a IMiD (38 %), refractarios a alquilantes (53 %), pacientes doble refractarios (35 %) y triple refractarios (30 %). Por tanto, se observaron buenos resultados en las poblaciones de pacientes independientemente del estado refractario.

15 De los 12 pacientes que tuvieron una RP confirmada después del tratamiento con melflufen, se documentó que 6 pacientes eran doble refractarios (IP+IMiD). La tasa de respuesta en esta población doble refractaria fue, por tanto, mejor que la tasa de respuesta en toda la población de ensayos clínicos, donde 12 de 30 pacientes tenían una RP confirmada.

20 También es de destacar que 8 de los 12 pacientes que respondieron (es decir, aquellos con una RP confirmada) fueron refractarios a los alquilantes, por lo que 8 de los 15 pacientes refractarios a los alquilantes en el ensayo clínico respondieron con una RP. Además, 5 de los 8 pacientes que fueron refractarios a un alquilante como su última línea de tratamiento mostraron una mejor respuesta de RP o mejor después del tratamiento con melflufen (datos no incluidos en la Tabla 10a). Estos datos sugieren que el melflufen tiene una eficacia significativa en la enfermedad refractaria a los alquilantes. Por tanto, el melflufen tiene una actividad prometedora en pacientes con MMRR muy pretratados y en
 25 pacientes altamente refractarios en los que las terapias convencionales han fallado, y especialmente en pacientes refractarios a los alquilantes.

30 La Tabla 10b resume la exposición a medicación previa en los 39 pacientes tratados que tenían datos para la evaluación de la refractariedad. Antes de la entrada al ensayo clínico, 36 de los 39 pacientes habían estado expuestos a tres clases de fármacos para MM (IP, IMiD y alquilantes). Treinta y ocho (38) de los 39 pacientes con datos disponibles fueron refractarios a al menos una clase. De los 39 pacientes con datos refractarios, 24 pacientes (62 %) fueron doble refractarios (IP+IMiD), 22 pacientes (56 %) eran refractarios a los alquilantes y 15 pacientes (38 %) eran doble refractarios y a los alquilantes. Treinta y dos (32) pacientes (82 %) fueron refractarios a su última línea de terapia. El estado refractario era desconocido para 1 paciente en el momento del corte de datos (punto temporal (bi)).

35 Tabla 10b: Estado refractario en el valor inicial; Tasa de respuesta general (TRG) y Tasa de beneficio clínico (TBC) basadas en el estado refractario de los 39 pacientes tratados en el Ejemplo 2b

Estado refractario ^b	Pacientes evaluables para eficacia (N = 39), n (%)	TRG (≥ RP) Total 12 de 30 (30 %)	TBC (≥ RM) Total 15 de 30 (50 %)
Ninguno	1 (3)	1 (100)	1 (100)
IP	28 (72)	7 (25)	14 (50)
IMiD	32 (82)	9 (28)	15 (47)
Alquilante	22 (56)	8 (36)	12 (55)
Melfalán en dosis bajas	6 (15)	2 (33)	4 (67)
Melfalán en dosis altas	3 (8)	2 (33)	3 (100)
Ciclofosfamida	15 (38)	6 (40)	8 (53)
IP + IMiD	25 (62)	6 (25)	11 (46)
IP + IMiD + alquilante	15 (38)	3 (20)	6 (40)
Triple refractario (2 IP/ImiD + 1 ImiD/IP)	16 (41)	3 (25)	7 (44)
Refractario a pomalidomida	16 (41)	4 (25)	7 (44)
Refractario a anticuerpos	3 (7)	0	1 (33)

^a Basado en datos disponibles para 29 de los 30 pacientes evaluables para eficacia (1 paciente con datos faltantes)

^b Según la definición de IMWG (Rajkumar *et al.* 2011).

^c Un paciente refractario a daratumumab y un paciente a elotuzumab.

En resumen, los resultados de eficacia disponibles en el Ejemplo 2b son alentadores. Los datos clínicos respaldan que el melflufen ha conservado la actividad antitumoral también en pacientes con MM doble refractario y refractario a los alquilantes, que es una población similar a la población de pacientes utilizada en el ensayo fundamental de pomalidomida. Como se ha analizado anteriormente, los datos actuales de la TRG y la SLP indican un efecto significativo del tratamiento. Además, basado en la forma de las curvas de SLP en el ensayo pivotal de pomalidomida y el ensayo de melflufen en curso, hay una señal que sugiere que melflufen + dexametasona pueden proporcionar un beneficio médico prolongado en comparación con pomalidomida + dexametasona para una fracción sustancial de los pacientes.

4.2 Datos de seguridad en estudio en pacientes con MMRR en el punto temporal (bii)

Según el punto de corte de los datos de seguridad (punto temporal (bii)), se ha administrado a 40 pacientes 183 dosis de 40 mg de clorhidrato de melflufen durante 30 minutos. Un total de 11 pacientes tuvieron reducciones de dosis de 40 mg a 25 mg de melflufen durante el estudio. Todas las reducciones de dosis se relacionaron con EA de trombocitopenia/neutropenia. Siete (7) pacientes (64 %) tuvieron reducciones de dosis en relación con la trombocitopenia, 3 pacientes a neutropenia (27 %) y 1 paciente (9 %) a trombocitopenia y neutropenia.

En el punto temporal (bii), treinta y seis (36) de los 40 pacientes tratados habían interrumpido el tratamiento por las razones descritas en la Tabla 11, mientras que 4 pacientes todavía están en curso en el ensayo. Dieciocho (18) pacientes habían interrumpido el tratamiento del ensayo debido a EA. 4 pacientes todavía estaban en tratamiento, 3 habían completado el tratamiento y 33 pacientes abandonaron el tratamiento (18 debido a EA, 12 debido a EP, 2 muertes y 1 por otros motivos). 29 pacientes todavía estaban en el estudio (4 pacientes en tratamiento y 25 en seguimiento), mientras que 11 pacientes estaban fuera del estudio (8 pacientes por muerte, 1 por EP, 1 retiró el consentimiento y 1 se perdió en el seguimiento).

Tabla 11: Disposición entre los pacientes a los que se les administró 40 mg de melflufen (N = 40), Duración del tratamiento y relación con la respuesta en el ejemplo 2b

Disposición	Número de pacientes	Razón de la suspensión	n
En curso en el tratamiento	4		
Tratamiento suspendido	36	Estudio completo (≥ 8 ciclos de terapia)	3
		Episodios adversos ^a	18
		Muerte	2
		Enfermedad progresiva	12

(continuación)

Disposición	Número de pacientes	Razón de la suspensión	n
		Caquexia en enfermedad progresiva	1
Estudio interrumpido en seguimiento	11	Perdido durante el seguimiento	1
		Enfermedad progresiva	1
		Retiró el consentimiento	1
		Muerte	8
Permanece vivo y en seguimiento	25		

^a Algunos pacientes interrumpieron el tratamiento debido a más de un episodio adverso y, por lo tanto, se incluyen en más de una subcategoría: trombocitopenia 12, neutropenia/neutropenia febril 3, fiebre 2, anemia 2, diarrea 1, hipercalemia 1, infección no relacionada 1.

El número mediano de ciclos iniciados fue de 4 (1-14) y la duración mediana del tratamiento fue de 16,1 semanas (3-61). Los 11 pacientes con reducciones de dosis recibieron un total de 37 ciclos de terapias después de la reducción de dosis a 25 mg de melflufen [mediana de 3 ciclos [intervalo de 1 a 8 ciclos)].

5 La intensidad media de la dosis en pacientes sin reducción de dosis (N=29) fue de 3,58 mg/día; la intensidad media de la dosis en pacientes con reducciones de dosis a 25 mg (N=11) fue de 1,31 mg/día con 40 mg y 0,72 mg/día con 25 mg. La duración del tratamiento con melflufen y la intensidad media de la dosis se presentan en la Tabla 12.

10 Tabla 12: Resumen de exposición al melflufen en el ejemplo 2b (N=40)

Número total de dosis administradas	183
Número mediano de ciclos por paciente (intervalo)	4 (1-14)
Duración mediana del tratamiento (intervalo)	16,1 semanas (3 a 61)
Dosis acumulada mediana por paciente (intervalo)	120 mg (40 a 440 mg)
Intensidad media de la dosis en pacientes sin dosis	1,58 mg/día
Intensidad media de la dosis en pacientes con reducciones de dosis (N=11) ^a	1,31 mg/día

^a La intensidad media de la dosis se calculó como la dosis total administrada dividida por el número de días de ciclos completos.

15 Los episodios adversos emergentes del tratamiento (EAET) más frecuentes que ocurrieron al menos una vez en un paciente específico del grupo (incluidos todos los grados e independientemente de la relación con el fármaco en estudio) incluyeron trombocitopenia (73 %), anemia (65 %), neutropenia (65 %), pirexia (43 %), astenia (35 %), náuseas (28 %) y diarrea (25 %).

20 34 (85 %) pacientes experimentaron EAET de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento. Los EAET de grado 3 y 4 relacionados con el tratamiento más comunes estaban relacionados con la médula ósea, como trombocitopenia y neutropenia reversibles, que ocurrió al menos una vez en el 63 % y el 58 % de los pacientes tratados con 40 mg, respectivamente. Otros episodios comunes incluyeron anemia (43 %). Se ha informado que la hiperglucemia está relacionada con el tratamiento con dexametasona cuando se ha producido hiperglucemia de grado 3/4 en 4 pacientes (10 %) de los pacientes tratados con 40 mg y 1 paciente experimentó hiperglucemia de grado 4. La incidencia de neumonía de grado 3-4 fue del 14 %. Para comparación, la incidencia correspondiente de pomalidomida + dexametasona es del 16 % según la etiqueta de Pomalyst (etiqueta de Pomalyst de la FDA (2015) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204026s005s006s008lbl.pdf).

En la Tabla 13 se muestran las incidencias de EAET \geq Grado 3 y Grado 4 relacionados con el tratamiento en > 5 % de los pacientes (n = 40) que recibieron 40 mg de clorhidrato de melflufen durante todos los ciclos de tratamiento.

30 También se proporciona en la Tabla 13 un resumen de los EAET de Grado ≥ 3 y Grado 4 en 6 pacientes a los que se les administró una dosis mayor de clorhidrato de melflufen (55 mg) en el Ejemplo 1. Los EAET se evalúan en relación con el tratamiento del estudio. En el grupo de dosis de 55 mg de clorhidrato de melflufen, todos los pacientes desarrollaron neutropenia de Grado 3 o Grado 4 y 5 pacientes de 6 pacientes desarrollaron trombocitopenia de Grado 3 o Grado 4. Como se muestra en la Tabla 13, la incidencia de trombocitopenia y neutropenia fue mucho menor para
35 la dosis de 40 mg de clorhidrato de melflufen.

La aparición de otros EAET de grado ≥ 3 y grado 4 (es decir, excluyendo trombocitopenia y neutropenia) fue baja para la dosis de 40 mg de clorhidrato de melflufen. La toxicidad hematológica fue común, pero los EAET no hematológicos fueron poco frecuentes.

5 Se encontró que el perfil de seguridad de melflufen es similar al de otros alquilantes, con neutropenia y trombocitopenia como los EA más frecuentes.

10 Tabla 13: EAET \geq grado 3 relacionados con el tratamiento notificados en $> 5\%$ de los pacientes (N = 40) en el ejemplo 2b

Clasificación de órganos del sistema (<i>Término preferido</i>)	40 mg de clorhidrato de melflufen		55 mg de clorhidrato de melflufen
	Relacionado con el tratamiento \geq grado 3 n (%)	Relacionado con el tratamiento grado 4 n (%)	Relacionado con el tratamiento \geq grado 3 n (%)
Cualquier grado 3 y/o grado 4 relacionado con el tratamiento	34 (85)	20 (50)	6 (100)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	33 (82,5)	20 (50)	6 (100)
<i>Trombocitopenia</i>	25 (62,5)	16 (40)	5 (83)
<i>Neutropenia</i>	23 (57,5)	12 (30)	6 (100)
<i>Anemia</i>	17 (43)	0	2 (33)
<i>Neutropenia febril</i>	2 (5)	0	0
<i>Pancitopenia</i>	0	0	1 (17)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	7 (17,5)	0	1 (17)
<i>Astenia</i>	2 (5)	0	0
<i>Fatiga</i>	2 (5)	0	1 (17)
<i>Pirexia</i>	2 (5)	0	0
Infecciones e infestaciones	2 (5)	0	3 (50)
<i>Neumonía</i>	2 (5)	0	2 (33)
<i>Septicemia</i>			1 (17)
<i>Infección del tracto urinario</i>			1 (17)
Investigaciones	5 (12,5)	0	0
<i>Disminución del recuento de neutrófilos</i>	4 (10)	0	0
<i>Disminución del recuento de glóbulos blancos</i>	2 (5)	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	3 (8)	1 (3)	0
<i>Hiper glucemia</i>	3 (8)	1 (3)	0
Trastornos cutáneos y subcutáneos	0	0	1 (17)
<i>Erupción cutánea</i>	0	0	1 (17)

15 23 pacientes de los pacientes tratados con 40 mg de melflufen (+dex) habían notificado neutropenia de Grado 3 y 4, el 10 % neumonía, el 5 % neutropenia febril y el 2% (1 paciente) informaron cada uno una infección del tracto respiratorio inferior y una infección por el virus de la parainfluenza independientemente de la relación con el tratamiento del estudio. Datos comparativos del grupo de pomalidomida + dexametasona en el estudio de fase 3 de pomalidomida (Información de prescripción de Pomalyst de la FDA (2015): (etiqueta FDA Pomalyst (2015) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204026s005s006s008lbl.pdf) mostraron el 48 % neutropenia, el 16 % neumonía, el 3% infecciones de las vías respiratorias superiores y el 1 % sepsis neutropénica como episodios de Grado 3 y 4. La tasa de EA de grado 3 y 4 con respecto a la neutropenia y las infecciones fue similar entre los dos estudios. Un total de 6 de los 57 pacientes (11 %) del estudio en curso sobre melflufen experimentaron acontecimientos mortales, durante el tratamiento o en los 30 días posteriores a la última dosis, en comparación con el 13 % en el estudio de fase 3 de pomalidomida (datos de EPAR).

20 16 pacientes (40 %) experimentaron EAET graves y 12 pacientes (30 %) experimentaron EAET graves relacionados

con el tratamiento (Tabla 14). 11 pacientes (32,5 %) tuvieron EAET que llevaron a una reducción de la dosis de melflufen de 40 mg a 25 mg. En la Tabla 15 se proporciona un resumen de las modificaciones de la dosis debido a EA (interrupciones y reducciones).

- 5 3 pacientes (8 %) presentaron efectos adversos infecciosos con desenlace mortal que posiblemente estuvieron relacionados con los tratamientos del estudio.

Tabla 14 EAET graves relacionados con melflufen 40 mg en el ejemplo 2b

Término del episodio adverso	Número de pacientes (%)
Neumonía	4 (10)
Neutropenia febril	2 (5)
Pirexia	2 (5)
Diarrea	2 (5)
Sepsis por <i>Escherichia coli</i>	1 (2,5)
Neutropenia	2 (5)

- 10 Tabla 15: Interrupciones y reducciones de dosis en pacientes que recibieron la dosis de 40 mg (N = 40) en el ejemplo 2b

Duración del ciclo (días)	Número total de pacientes	Número total de ciclos dados	Pacientes con reducción de dosis ^a n (% del total)	Pacientes con interrupción de la dosis ^a n (% del total)	Ciclos con interrupción de dosis ^a n (% del total)
21	30	87	11 (37)	17 (57)	32 (37)
28	10	24	2 (20)	3 (30)	3 (13)

^a 10 pacientes solo recibieron una dosis debido a la enfermedad progresiva (EP) temprana y, por definición, sin interrupción o reducción de la dosis. La interrupción de la dosis se define como un retraso \geq 1 semana.

- La prolongación de la duración del ciclo de 21 días a 28 días conduce a una disminución en la proporción de pacientes con una reducción o interrupción de la dosis, como se muestra en la Tabla 14. La prolongación de la duración del ciclo de 21 días a 28 días también redujo sustancialmente la incidencia de interrupciones de la dosis.
- 15

- Por último, las interrupciones del tratamiento debido a la supresión de la médula ósea relacionada con el tratamiento se produjeron en 14 pacientes de los 40 pacientes evaluables de seguridad (35 %) después de una mediana de 3,5 ciclos con trombocitopenia como el episodio más común. Diez (10) de estos 14 pacientes recibieron la dosis de 40 mg durante todo el estudio hasta la interrupción del tratamiento.
- 20

5 Discusión de los datos de seguridad

- Los ensayos clínicos indican que el perfil de seguridad del melflufen administrado de acuerdo con la invención es similar al de otros alquilantes, donde la neutropenia y la trombocitopenia son los EA más comunes, seguido de anemia y leucopenia. Las incidencias de neutropenia y trombocitopenia de Grado 3 y 4 después de la administración de dosis de 40 mg de melflufen durante 30 minutos son comparables a las incidencias observadas en estudios con pautas de melfalán en dosis bajas en combinación con esteroides en altas dosis (Richardson, P., *et al.* British Journal of Haematology (2011) Vol 153, páginas 212 - 221). No ha habido informes de síncope, convulsiones, arritmias ventriculares, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, palpitación, torsade de pointes, o muertes súbitas en los ensayos clínicos. Los datos combinados indican que los resultados de eficacia favorables para el melflufen administrado de acuerdo con la invención, como se describe en las Secciones 3.2 y 4.2, anteriormente, se han observado sin aumento de la toxicidad en comparación con otros agentes alquilantes.
- 25
- 30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Melflufen, o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del mieloma múltiple, en el que una dosis de 35 a 45 mg de melfulen, excluyendo la masa de cualquier sal, se administra como una dosis parenteral a una velocidad de perfusión de 1,2 a 1,4 mg/min.
2. El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en el que la velocidad de perfusión es de 1,3 mg/min.
- 10 3. El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en el que la dosis se administra durante 25 a 35 minutos.
- 15 4. El compuesto para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la dosis de melfulen, excluyendo la masa de cualquier sal, es de 37,5 a 42,5 mg, preferentemente 40 mg.
- 20 5. El compuesto para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la dosis de melflufen se administra durante aproximadamente 30 minutos.
6. El compuesto para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la dosis de melflufen se administra como una perfusión intravenosa.
- 25 7. El compuesto para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el mieloma múltiple es el mieloma múltiple recidivante, refractario y/o recidivante y refractario, por ejemplo, refractario a al menos un fármaco de una clase de fármacos seleccionados entre inhibidores de proteasa, fármacos inmunomoduladores o alquilantes; por ejemplo, refractario a al menos un alquilante; y/o, por ejemplo, refractario a al menos pomalidomida y/o daratumumab.
- 30 8. El compuesto para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el mieloma múltiple es recidivante y/o recidivante y refractario a al menos lenalidomida; y más especialmente a al menos lenalidomida y otros 2, 3 o 4 fármacos que incluyen al menos un inhibidor de proteasa y fármacos inmunomoduladores.
- 35 9. El compuesto para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho melflufen se administra simultáneamente, secuencialmente o por separado con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, en el que dicho agente terapéutico adicional es dexametasona.
- 40 10. El compuesto para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la dosis de melflufen se administra como una solución farmacéutica que tiene un volumen de 200 a 500 ml, preferentemente 350 ml.
- 45 11. El compuesto para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la dosis de melflufen se administra como una solución farmacéutica que comprende una solución fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una solución de glucosa.
- 50 12. El compuesto para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la dosis de melflufen se administra como una solución farmacéutica y en el que la concentración de melflufen, o una sal del mismo, en la solución farmacéutica es de 1,2 mg/ml o menos, por ejemplo, 0,2 a 1,2 mg/ml.
- 55 13. El compuesto para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la dosis de melflufen se prepara a partir de una preparación farmacéutica liofilizada que comprende melflufen, o una sal del mismo, y opcionalmente sacarosa.
14. El compuesto para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la dosis de melflufen, o una sal del mismo, se toma el día 1 de un ciclo de 21 días o un ciclo de 28 días, y opcionalmente en el que el ciclo se repite de 1 a 9 veces, preferentemente de 2 a 7 veces, por ejemplo, 4 veces.
15. El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 14, en el que la dexametasona se administra el día 1 de un ciclo; y opcionalmente también se administra los días 8 y 15 de un ciclo de 21 días, u opcionalmente también se administra los días 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días.

Figura 1(a)

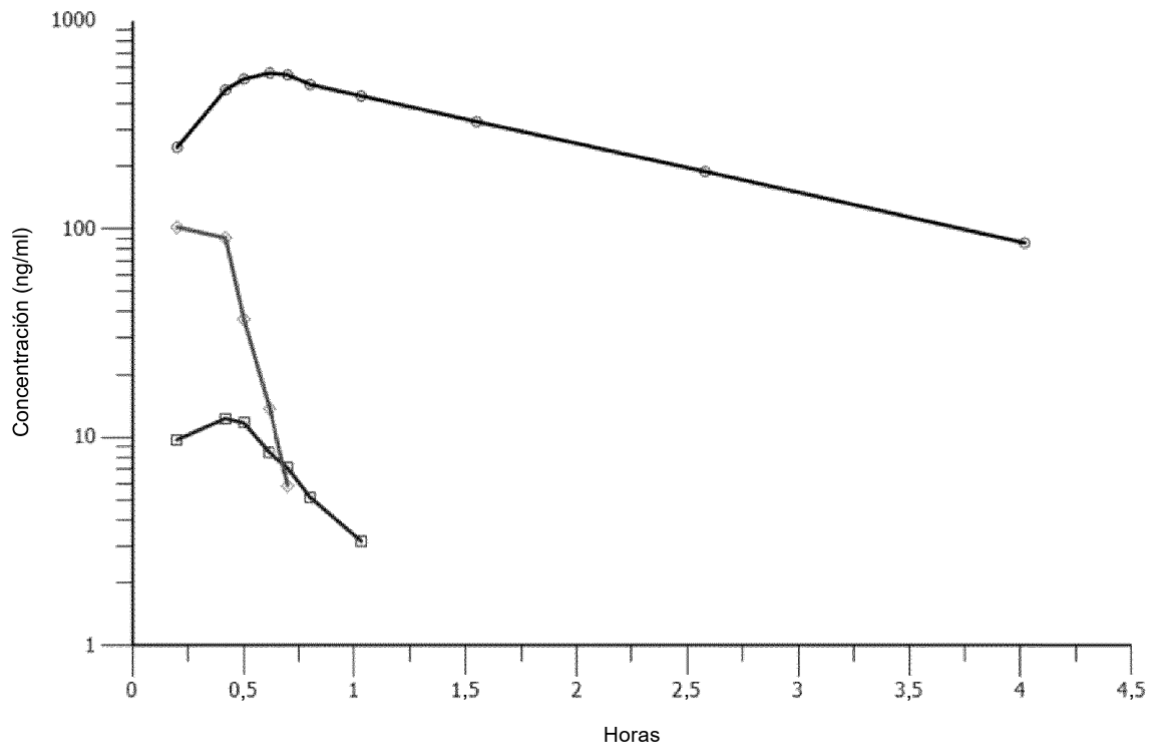


Figura 1(b)

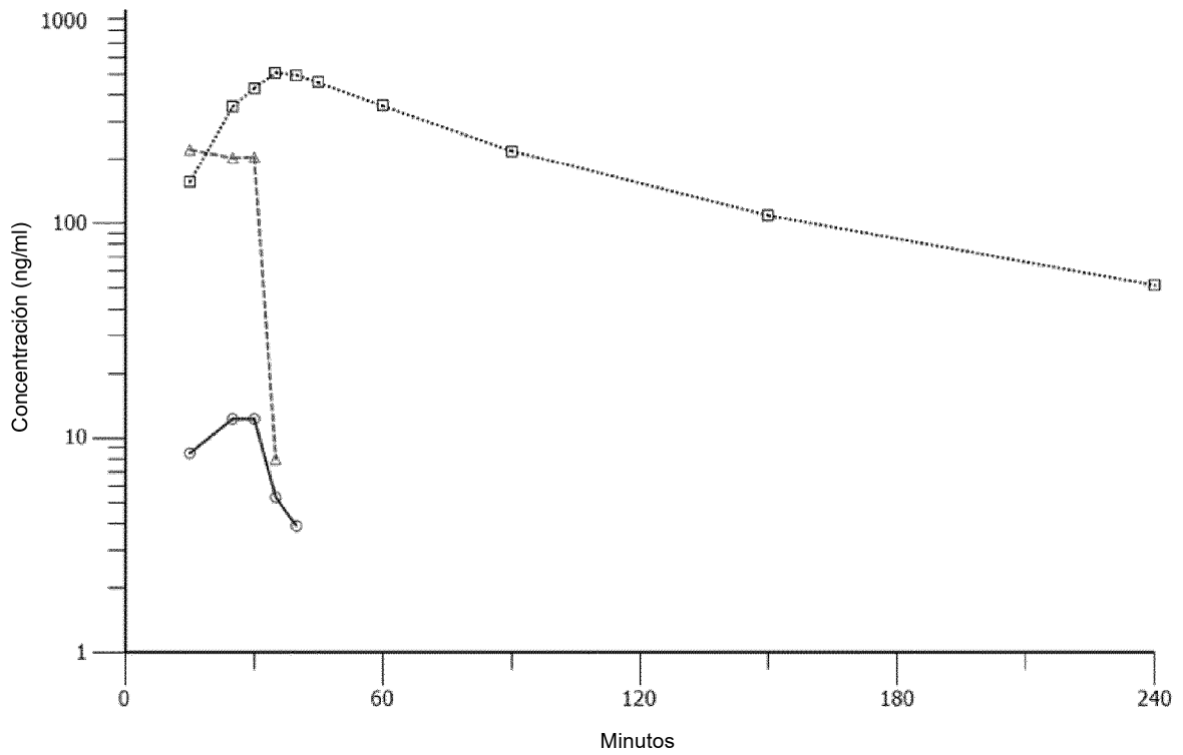


Figura 1(c)

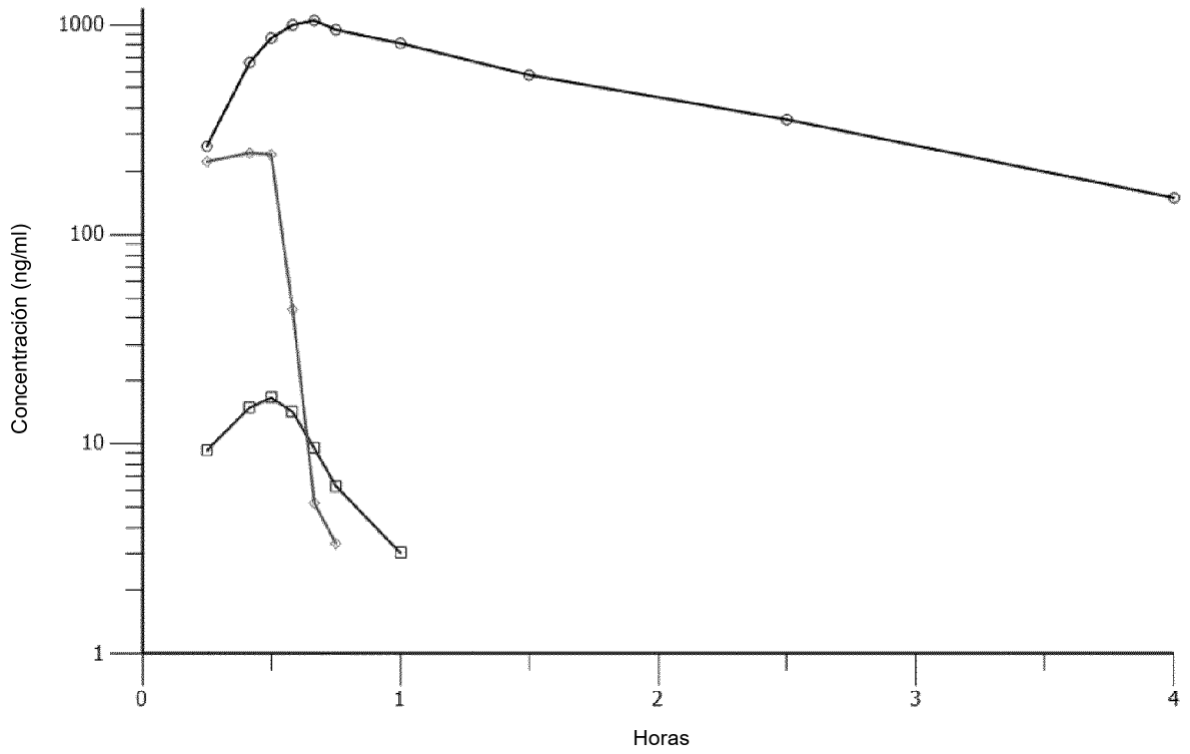


Figura 2

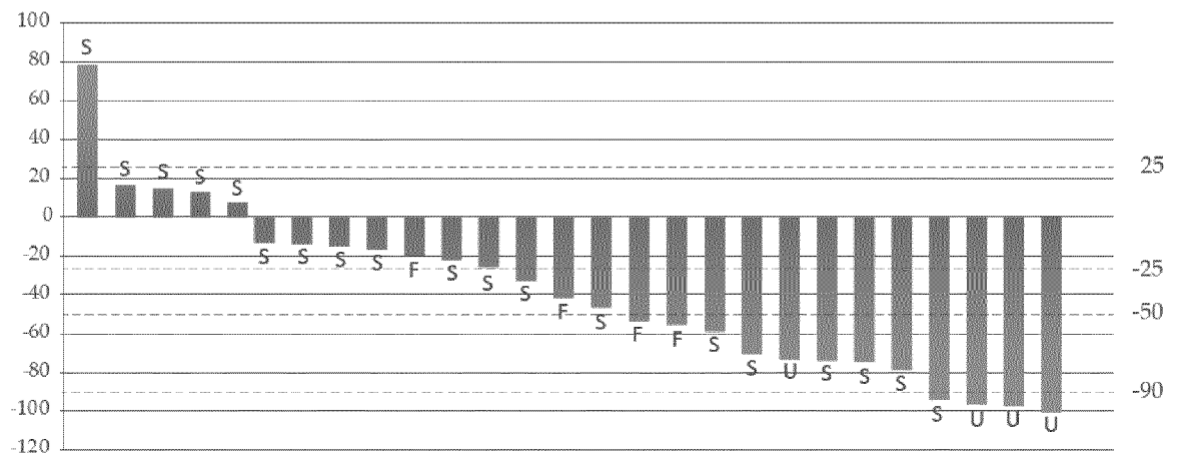


Figura 3

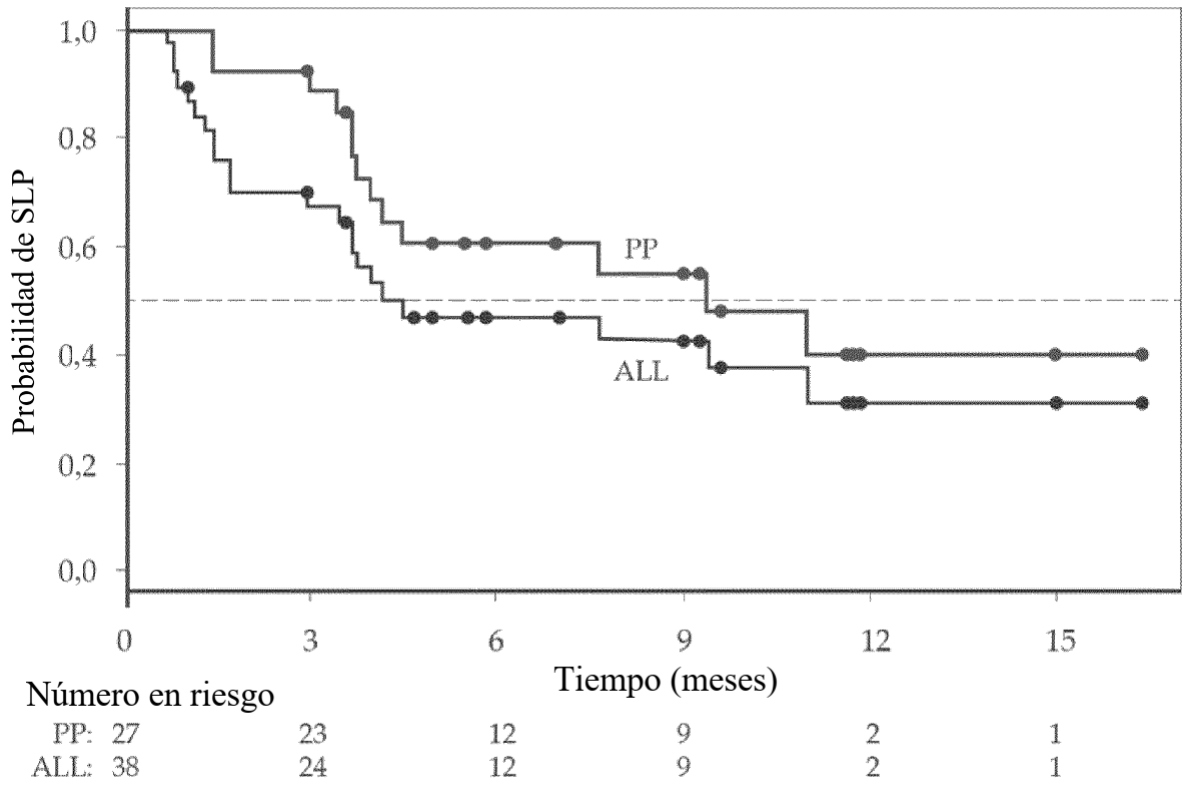


Figura 4

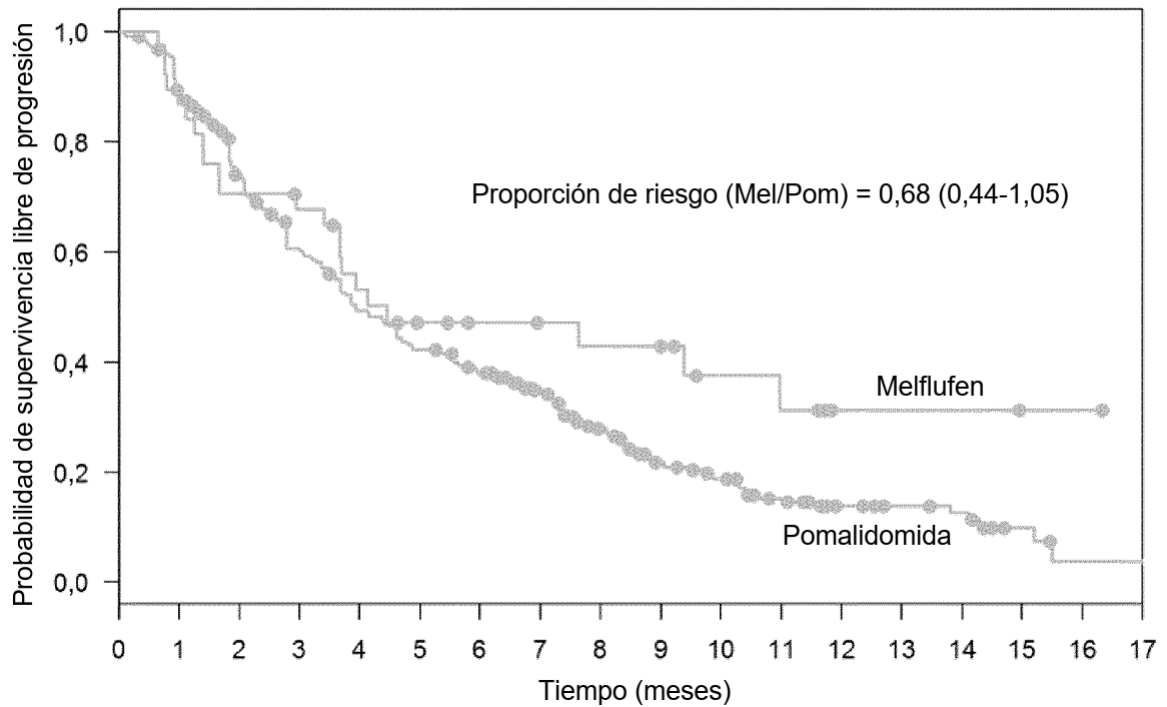


Figura 5

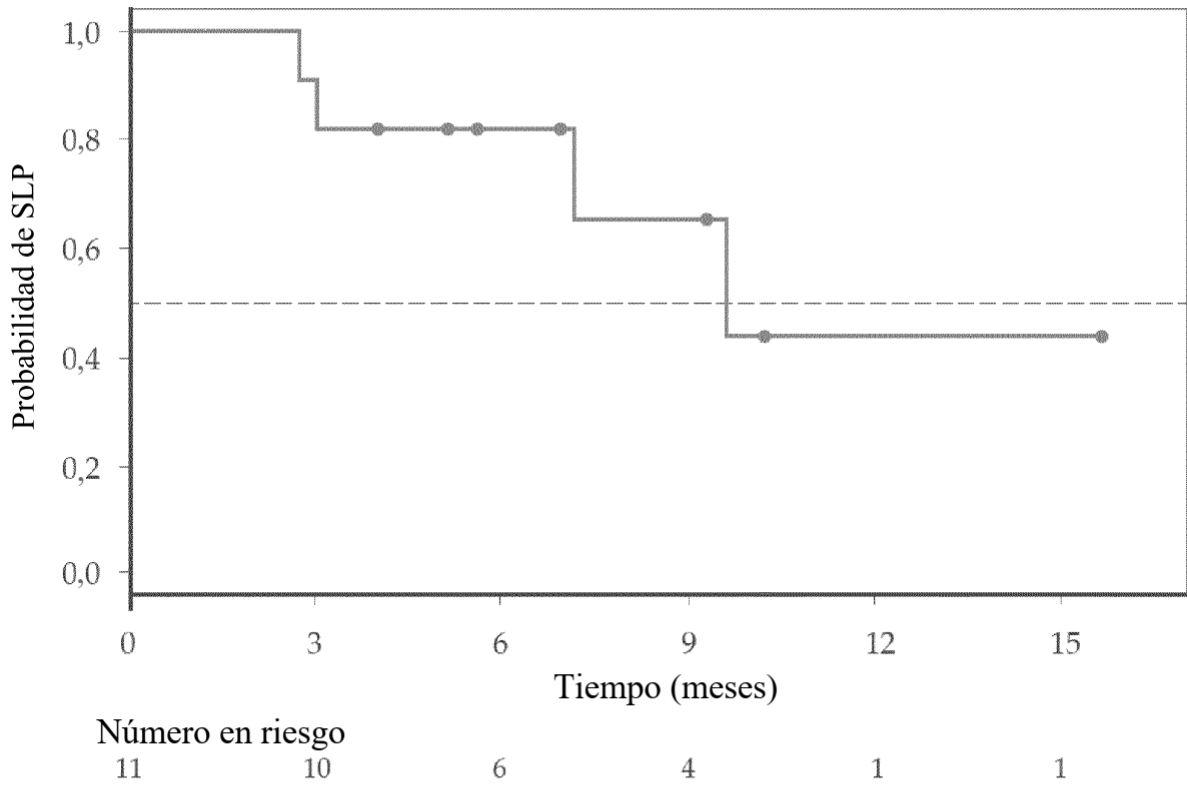


Figura 6

