



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 289 483**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/706** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 35/04** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04710040 .9**

(86) Fecha de presentación : **11.02.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1596874**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **23.11.2005**

(54) Título: **Procedimiento para el tratamiento del cáncer hepático mediante la administración intrahepática de nemorubicina.**

(30) Prioridad: **26.02.2003 EP 03100470**

(73) Titular/es: **Nerviano Medical Sciences S.R.L.**  
**Viale Pasteur, 10**  
**20014 Nerviano MI, IT**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.02.2008**

(72) Inventor/es: **Valota, Olga y**  
**Pacciarini, Maria, Adele**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.02.2008**

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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

**DESCRIPCIÓN**

Procedimiento para el tratamiento del cáncer hepático mediante la administración intrahepática de nemorubicina.

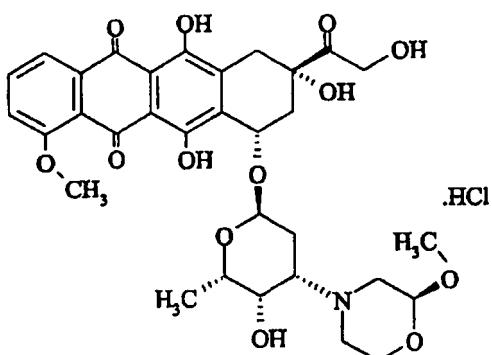
**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de nemorubicina para el tratamiento del cáncer hepático. En particular, se refiere al programa de tratamiento de nemorubicina administrada vía la arteria intra-hepática cada 6 semanas a pacientes con cáncer hepático.

**10 Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere al uso de nemorubicina para el tratamiento de un cáncer hepático; en particular se refiere a la administración intra-hepática de nemorubicina para el uso en la terapia del tumor hepático de acuerdo con 15 programa de tratamiento particular.

El clorhidrato de nemorubicina, es decir, el clorhidrato de 3'-desamino-3'[(2(S)metoxi-4-morfolinil]doxorubicina (en adelante se hace referencia sólo a nemorubicina) de fórmula



35 es un derivado de doxorubicina obtenido con la sustitución del NH<sub>2</sub> en posición 3' en la mitad azúcar con un grupo metoximorfolino. El compuesto fue sintetizado en el curso de un programa de investigación dirigido a identificar nuevas antraciclinas con modos de acción al menos parcialmente novedosos y que poseyeran un amplio espectro de actividad, incluyendo la actividad en tumores resistentes a multifármacos (mdr).

40 Robert J. *et al.*, Cancer Surveys, Vol. 13, 1993, páginas 219-252, describe la vía metabólica de antraciclinas conocidas, como doxorubicina, epirubicina y idarubicina y el fundamento para la administración intra-arterial de dichas antraciclinas.

45 Kirk S. *et al.*, Surgery, Vol. 109, Nº 6, 1991, páginas 694-697, describe la investigación y el tratamiento de 4 pacientes con carcinoma hepatocelular primario mediante infusión de aceite yodado y clorhidrato de doxorubicina.

Vasey *et al.*, Cancer Research, Vol. 55, Nº 10, 1995, páginas 2090-2096, describe los estudios clínicos y farmacocinéticos de fase I con nemorubicina administrada mediante inyección i.v. bolus en pacientes con tumores sólidos resistentes, incluidos pacientes con cáncer colorectal con metástasis en el hígado.

50 La nemorubicina es activa *in vitro* e *in vivo* en células tumorales resistentes a antraciclinas y presenta el fenotipo mdr, reconociéndose que este último mecanismo se produce también en el hombre.

No se observó resistencia cruzada en las células tumorales resistentes a L-PAM o cDDP, o en células resistentes a los inhibidores de la topoisomerasa II (at-mdr).

55 La nemorubicina es activa tras la administración i.p., i.v. u oral, con buena actividad antitumoral en leucemia murina y en modelos tumorales sólidos humanos y murinos.

60 El compuesto difiere de la mayoría de las antraciclinas al ser altamente potente cuando se administra *in vivo*, siendo la dosis i.v. óptima al menos 80 veces menor que la de la doxorubicina. Este resultado y la observación de que la actividad citotóxica de la nemorubicina aumenta *in vitro* en presencia de microsomas hepáticos de ratón, rata y humano, sugiere que la nemorubicina puede transformarse en metabolito(s) altamente citotóxico(s).

65 Una vía bien conocida de transformación metabólica de las antraciclinas antitumorales en mamíferos es la reducción del grupo carbonilo de la cadena lateral, dando el correspondiente derivado 13-dihidro. El derivado reducido de la nemorubicina mantiene la actividad *in vitro* e *in vivo* frente a los modelos resistentes a la doxorubicina, aunque a dosis 10 veces mayores comparadas con el fármaco precursor.

# ES 2 289 483 T3

La elevada lipofilia de la molécula, que confiere al compuesto la capacidad de alcanzar concentraciones intracelulares elevadas y muy probablemente es una de las razones de su eficacia en modelos resistentes, la hace efectiva también después de la administración oral. La eficacia antitumoral oral de la nemorubicina ha sido examinada en un panel de diferentes tipos de tumores con varios programas de administración. Los resultados demuestran que el tratamiento oral 5 con nemorubicina se asocia, en todos los modelos animales examinados, con una actividad antitumoral comparable a la observada tras la administración intravenosa (iv.). En estos modelos, las dosis orales efectivas de nemorubicina son 1-2-3 veces mayores que las dosis i.v. efectivas. En particular, en las metástasis hepáticas de fibrosarcoma murina M5076 el mejor resultado (doblando el tiempo de supervivencia) se consiguió con la formulación oral, administrada diariamente durante 5 días; la formulación inyectable fue menos eficaz. Esto puede ser un reflejo de un comportamiento 10 diferente del fármaco debido al efecto de primer paso al hígado. Además, el hígado es un lugar común de metástasis en muchos cánceres humanos.

## *Cáncer Hepático Primario*

15 Los tumores en el hígado se encuentran entre las malignidades más comunes en el mundo. La incidencia internacional anual de la enfermedad es aproximadamente de 1 millón de casos, con una relación de hombre a mujer de aproximadamente 4:1. Hay una elevada variación geográfica de la incidencia, que corresponde a 2/100,000 en América del Norte hasta 30/100,000 en el Sureste Asiático, aunque estas cifras se refieren a menudo al “total de cánceres 20 hepáticos”, sin diferenciación entre primarios y secundarios.

25 La mayor incidencia de cáncer hepático se observa en Extremo Oriente y está asociada a las altas proporciones de portadores de la hepatitis B endémica, la contaminación de los alimentos, los granos almacenados, el agua potable y el suelo. Los avances en el tratamiento de estas malignidades dependen mucho de las estrategias de inmunización para la hepatitis B y C y del desarrollo de medios para reducir las cirrosis de cualquier origen. La cirrosis se asocia frecuentemente con HCC, especialmente en Europa y EEUU. La quimioterapia sistémica generalmente es decepcionante, con una proporción de respuesta promedio de menos del 20%.

30 Se dispone de una amplia variedad de terapias tanto quirúrgicas como no quirúrgicas para el HCC. La resección quirúrgica y el transplante ortotópico son las únicas opciones curativas pero se estima que menos del 10% de los pacientes son apropiados para este enfoque y los resultados a largo plazo son pobres. La baja resectabilidad y la elevada proporción de recurrencia (40% en cinco años tras la cirugía), junto con el hecho de que el HCC tiende a ser fatal más por su progresión hepática local que por metástasis extensas, ha estimulado el desarrollo de varios 35 enfoques terapéuticos locoregionales, incluyendo al quimioterapia intra-arterial. Las proporciones de respuesta más elevadas parecen presentarse para la quimioterapia administrada a lo largo de la arteria intra hepática (IHA) con agentes embolizantes, como la espuma gel LIPIODOL® y microesferas de almidón degradable. Este enfoque se usa cada vez más en Extremo Oriente. Las antraciclinas (doxorubicina y epirubicina) se usan ampliamente en este medio. Sin embargo, no se han obtenido mejorar sustanciales en la supervivencia con los intentos quimioterapéuticos actuales. Siguen siendo muy necesarios nuevos tratamientos eficaces.

## *Cáncer Hepático Secundario*

40 El hígado es un lugar habitual de metástasis en muchos cánceres humanos y la complicación hepática es a menudo la causa principal de morbilidad y mortalidad en malignidades diseminadas. En particular el hígado, por medio del sistema de drenaje linfático, es normalmente el primero y quizás el único lugar de metástasis en muchos pacientes con 45 cáncer colorectal primario. Los cánceres gástricos y pancreáticos -pero también el melanoma, los cánceres de mama y de pulmón- se pueden metastatizar en el hígado. Los tumores hepáticos metastásicos son a menudo la primera evidencia de la progresión del cáncer de un paciente y particularmente en el cáncer colorectal son los únicos tumores detectados. El carcinoma colorectal es una enfermedad de naciones industrializadas. Se estima que en EEUU se diagnostican anualmente unos 160.000 nuevos casos y que se producen 75.000 muertes como resultado de la enfermedad avanzada. 50 Los estudios epidemiológicos muestran que la incidencia del carcinoma colorectal está aumentando. La complicación del hígado se encuentra en el 40-70% de los pacientes con la enfermedad avanzada y el hígado es el único lugar de recurrencia inicial del tumor en más del 30% de los pacientes con enfermedad metastásica. Si no se tratan, las lesiones metastásicas del hígado provenientes de los cánceres colorectales se asocian con una supervivencia de 3 a 24 meses.

55 Para pacientes con metástasis de hígado aisladas la resección quirúrgica es la mejor opción de tratamiento, con una proporción de supervivencia al 5º año del 20-30%. La cirugía sólo es posible en aproximadamente el 10% de los casos y se estima que más del 25% de los pacientes sometidos a resección quirúrgica repetirán con un cáncer hepático metastásico.

60 Normalmente se ofrece paliación con quimioterapia sistémica a la mayoría de pacientes con metástasis hepáticas extensas o múltiples. Hasta el momento, el ácido folínico junto con 5-fluorouracilo (5-FU) sistémico se considera el tratamiento óptimo para el cáncer colorectal metastásico, rindiendo proporciones de respuesta de sólo el 20% y una supervivencia global de unos 12 meses. El clorhidrato de irinotecan trihidrato es el tratamiento estándar tras el fallo de la 5-FU leucovorina, con una proporción de respuesta del 15% y un tiempo de supervivencia medio de 65 aproximadamente 9 meses.

En caso que la enfermedad esté confinada en el hígado y sea inoperable, puede ser indicada la quimioterapia intra-arterial regional. Con la infusión arterial hepática de 5-FU o de su análogo, la 5-fluorodesoxiuridina (FUDR), se han

hecho intentos de maximizar la aparición clínica (proporción de respuesta superior al 50% de los casos) pero sin un efecto sustancial en la supervivencia.

La nemorubicina representa una opción terapéutica en el tratamiento de un cáncer hepático.

La expectativa de que la nemorubicina sea efectiva en los neoplasmas hepáticos procede de los descubrimientos de los estudios de fase I y fase IB realizados por vía intravenosa (i.v.) en un total de 197 pacientes en Europa y Estados Unidos. Durante esta evaluación se observaron repetidamente regresiones de las metástasis hepáticas en los pacientes de cáncer colorectal y renal. La reducción del tumor se produjo a dosis de 1250 y 1500 mcg/m<sup>2</sup>. Las toxicidades principales fueron náuseas y vómitos (requiriendo tratamiento antiemético intravenoso), mielosupresión y elevación transitoria de las transaminasas.

Además, en un estudio de fase II que evalúa la terapia i.v. en pacientes de cáncer de mama con metástasis hepáticas previamente no tratadas para la enfermedad avanzada, se observó 1 respuesta completa (CR) y 3 respuestas parciales (PRs) (2 confirmadas y 1 no confirmada) en las lesiones hepáticas de 4 de 6 pacientes tratados a 1500 mcg/m<sup>2</sup>.

Estos descubrimientos sugieren una actividad potencial de la nemorubicina en las lesiones hepáticas, incluso en tipos de tumor resistentes a la quimioterapia convencional, como el cáncer colorectal y renal.

La fuerte evidencia de eficacia antitumoral en el hígado es apoyada también por datos pre-clínicos. La actividad de la nemorubicina contra las metástasis hepáticas del reticulosarcoma murina M5076 es más elevada tras la administración oral, comparada con la ruta i.v., sugiriendo que un efecto de primer paso puede favorecer la eficacia del compuesto en el hígado. Además, la nemorubicina administrada oralmente es más efectiva en las metástasis hepáticas que en el sólido primario en el mismo modelo animal.

Este efecto específico en las metástasis hepáticas puede ser debido a los metabolito(s) producidos por los enzimas hepáticos. Esta hipótesis está reforzada por varios resultados que muestran que la nemorubicina es activada *in vitro* por los microsomas hepáticos hasta un producto altamente citotóxico. Se cree que esta conversión metabólica sucede también en humanos.

Las indicaciones de actividad observadas en la experiencia clínica actual, unidas a la actividad de la nemorubicina en modelos mdr y en modelos de metástasis hepática, aumentan las expectativas de un resultado clínico mejorado para pacientes con lesiones neoplásicas hepáticas.

La solicitud de patente internacional WO 00/15203 da a conocer un método para conseguir alta concentración de nemorubicina en el lugar del tumor hepático, proporcionando un método para la administración de nemorubicina a un paciente que sufre un tumor hepático, la cual reduce la cantidad de nemorubicina sin disminuir la actividad antitumoral de la nemorubicina en el lugar de tumor hepático, inyectando directamente nemorubicina en la arteria hepática.

Según el documento WO 00/15203 la nemorubicina se tiene que administrar vía la arteria hepática, por ejemplo, como una infusión de unos 15 minutos a unos 30 minutos cada 4 semanas o preferiblemente, como un bolus de 5-10 min cada semana, a pacientes adultos con un cáncer hepático metastásico, por ejemplo, pacientes con cáncer colorectal que han progresado tras recibir quimioterapia intravenosa o quimioterapia intra-hepática con 5-fluorouracilo o 5-fluorodesoxiuridina (FUDR), o pacientes de carcinoma hepático primario no tratados previamente, como por ejemplo carcinoma hepatocelular o colangiocarcinoma que afecta al hígado. De acuerdo con el documento WO 00/15203 se administra nemorubicina a un paciente a una dosis comprendida entre, por ejemplo, unos 100 mcg/m<sup>2</sup> a unos 1000 mcg/m<sup>2</sup>, preferiblemente de unos 100 mcg/m<sup>2</sup> a unos 800 mcg/m<sup>2</sup>, por ejemplo, a una dosis de unos 200 mcg/m<sup>2</sup>.

Ahora se ha descubierto, y esto forma el objeto de la presente invención, que la nemorubicina presenta un mejor perfil de seguridad y permite incrementar la intensidad de la dosis por encima del régimen previo preferido de cada 8 semanas, acortando el tiempo entre tratamientos de cada 8 semanas a cada 6 semanas.

### Descripción de la invención

Por consiguiente, el primer objeto de la presente invención es el uso de la nemorubicina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un tumor hepático humano, que comprende la administración intra-hepática de nemorubicina vía la arteria hepática a una dosis comprendida entre 100 mcg/m<sup>2</sup> y 800 mcg/m<sup>2</sup>, preferiblemente de 200 mcg/m<sup>2</sup> a 600 mcg/m<sup>2</sup>, por ejemplo a una dosis de 200, 400 ó 600 mcg/m<sup>2</sup> cada 6 semanas, caracterizada porque la dosis apropiada de nemorubicina se mezcla con una cantidad apropiada de aceite yodado que permanece selectivamente en un tumor hepático tras su inyección a través de la arteria hepática.

La nemorubicina puede ser administrada vía la arteria hepática, por ejemplo, como una infusión de 5-10 minutos cada 6 semanas, a pacientes adultos con cáncer hepático.

En una realización aún más particular de la presente invención, la dosis apropiada de nemorubicina se disuelve previamente de forma preferible en solución salina. Preferiblemente la cantidad de aceite yodado LIPIODOL® puede variar de 5 ml a 30 ml, dependiendo del tamaño del tumor.

# ES 2 289 483 T3

El LIPIODOL® es un agente lipídico linfográfico que permanece selectivamente en el tumor hepático tras su inyección a través de la arteria hepática, de forma que es particularmente útil como vehículo de agentes anticancerígenos.

La tabla siguiente ilustra los volúmenes apropiados de LIPIODOL® referidos al tamaño del tumor.

5

TABLA

Tamaño del tumor (cm)	Volumen de LIPIODOL® (ml)
2 - 6	5 - 10
> 6 - 10	> 10 - 15
> 10	> 15 - 30

20 El tamaño del tumor es la suma las dimensiones más largas de todos los tumores.

Por ejemplo, para la terapia intra-hepática, para obtener una concentración de nemorubicina de 500 mcg/ml se usan viales liofilizados que contienen 500 mcg de nemorubicina diluidos con 1 ml de suero salino estéril para la inyección. La dosis apropiada de nemorubicina que se tiene que administrar a un paciente se mezcla opcionalmente con una cantidad apropiada de LIPIODOL®.

30 El fármaco activo se puede administrar directamente en la entrada lateral de una línea i.v. insertada en el tapón de un portacatéter intra-hepático dispuesto bajo la pared abdominal anterior superior. El fármaco se puede administrar, por ejemplo, mediante infusión de 5-10 minutos en un volumen apropiado de suero salino normal, opcionalmente con LIPIODOL®. El dispositivo se puede limpiar con 10-20 ml de suero salino tras la infusión del fármaco para asegurar que se administra todo el fármaco.

35 Los pacientes que no tienen un portacatéter llevan en catéter insertado en la arteria hepática mediante un acceso femoral Seldinger y el fármaco puede ser infusionado, por ejemplo, mediante 30 minutos de infusión en un volumen de 100 ml de suero salino normal. El catéter se inserta mediante anestesia local y de este modo se puede quitar de la ingle, se aplica un vendaje compresivo y durante la noche es vigilado en el hospital por las enfermeras.

40 Según la presente invención, un tumor hepático puede ser un tumor confinado primariamente al hígado, como por ejemplo, un carcinoma hepatocelular o un colangiocarcinoma, o una metástasis hepática.

45 El siguiente Protocolo Experimental ilustra la presente invención.

## Protocolo experimental

50 El objetivo del estudio fue acortar el intervalo de tiempo entre administraciones del tratamiento desde cada 8 semanas (q8wk) del protocolo como se indica en el documento WO 00/15203 hasta cada 6 semanas (q6wk). Esto se hizo para intentar mejorar el potencial terapéutico del tratamiento de nemorubicina mediante un incremento de la intensidad de la dosis de la terapia, salvaguardando a la vez la seguridad del paciente.

55 Los resultados disponibles son los siguientes:

En total 13 pacientes fueron tratados con el programa q8wk (en total 25 ciclos administrados; dosis entre 200 y 800 mcg/m<sup>2</sup>), y 11 pacientes fueron tratados con el programa q6wk (en total 32 ciclos administrados; dosis entre 200 y 600 mcg/m<sup>2</sup>).

55 Se usó el sistema de clasificación del Criterio de Toxicidad Común NCI (Grados CTC), versión 2.0 para indicar las toxicidades.

60 *Toxicidad Hematológica:* en ambos programas se observó en muchos casos trombocitopenia de Grado 1-2, alcanzando una severidad máxima de Grado 3 en sólo un paciente tratado a 600 mcg/m<sup>2</sup> q8wk tras ciclos repetidos (Tabla 1). Se observó un ligero efecto acumulativo (es decir, un incremento de la frecuencia pero no de la severidad) tras ciclos repetidos para leucopenia y neutropenia (Tablas 2 y 3), principalmente con el programa q8wk.

## ES 2 289 483 T3

TABLA 1  
*Toxicidad Hematológica - Plaquetas*

<b>Plaquetas</b>		<b>Ciclos eval. *</b>	<b>Peor grado CTC por ciclo</b>		
			<b>Grado 1-2 (%)</b>	<b>Grado 3 (%)</b>	<b>Todos los grados (%)</b>
200 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	Ciclo 1	3	3 (100%)	-	3 (100%)
	Ciclos > 1	2	2 (100%)	-	2 (100%)
	Todos los ciclos	5	5 (100%)	-	5 (100%)
400 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	Ciclo 1	3	1 (33%)	-	1 (33%)
	Ciclos > 1	1	-	-	-
	Todos los ciclos	4	1 (25%)	-	1 (25%)
600 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	Ciclo 1	4	4 (100%)	-	4 (100%)
	Ciclos > 1	4	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)
	Todos los ciclos	8	7 (87%)	1 (12%)	8 (100%)
800 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	Ciclo 1	3	2 (67%)	-	2 (67%)
	Ciclos > 1	-	-	-	-
	Todos los ciclos	3	2 (67%)	-	2 (67%)
200 mcg/m <sup>2</sup> q6wk	Ciclo 1	5	4 (80%)	-	4 (80%)
	Ciclos > 1	6	6 (100%)	-	6 (100%)
	Todos los ciclos	11	10 (91%)	-	10 (91%)
600 mcg/m <sup>2</sup> q6wk	Ciclo 1	6	6 (100%)	-	6 (100%)
	Ciclos > 1	12	11 (92%)	-	11 (92%)
	Todos los ciclos	18	17 (94%)	-	17 (94%)

\* Ciclo evaluable: un ciclo es evaluable si existen al menos 2 evaluaciones entre los días 15 - 28 (inclusive), o si se observa un Grado 3 ó 4.

## ES 2 289 483 T3

TABLA 2  
*Toxicidad Hematológica - Leucocitos*

Leucocitos	Programa	Ciclos evaluables°	Peor grado CTC por ciclo		
			Grado 1-2 (%)	Grado 3 (%)	Todos los grados (%)
200 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	Ciclo 1	3	2 (67%)	-	2 (67%)
	Ciclos > 1	2	2 (100%)	-	2 (100%)
	Todos los ciclos	5	4 (80%)	-	4 (80%)
400 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	Ciclo 1	3	1 (33%)	-	1 (33%)
	Ciclos > 1	1	-	-	-
	Todos los ciclos	4	1 (25%)	-	1 (25%)
600 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	Ciclo 1	4	3 (75%)	-	3 (75%)
	Ciclos > 1	4	4 (100%)	-	4 (100%)
	Todos los ciclos	8	7 (87%)	-	7 (87%)
800 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	Ciclo 1	3	2 (67%)	-	2 (67%)
	Ciclos > 1	1	1 (100%)	-	1 (100%)
	Todos los ciclos	4	3 (75%)	-	3 (75%)
200 mcg/m <sup>2</sup> q6wk	Ciclo 1	5	-	1* (20%)	1 (20%)
	Ciclos > 1	6	3 (50%)	-	3 (50%)
	Todos los ciclos	11	3 (27%)	1* (9%)	4 (36%)
600 mcg/m <sup>2</sup> q6wk	Ciclo 1	6	2 (33%)	-	2 (33%)
	Ciclos > 1	12	6 (50%)	-	6 (50%)
	Todos los ciclos	18	8 (44%)	-	8 (44%)

\* Grado 3 en un paciente debido a síndrome de hiperesplenismo.

° Ciclo evaluable: un ciclo es evaluable si existen al menos 2 evaluaciones entre los días 15 - 28 (inclusive), o si se observa un Grado 3 ó 4.

## ES 2 289 483 T3

TABLA 3  
*Toxicidad Hematológica - Neutrófilos*

<b>Neutrófilos</b>		<b>Ciclos evaluables*</b>	<b>Peor grado CTC por ciclo</b>		
<b>Programa</b>			<b>Grado 1-2 (%)</b>	<b>Grado 3-4 (%)</b>	<b>Todos los grados (%)</b>
200 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	Ciclo 1	3	1 (33%)	-	1 (33%)
	Ciclos > 1	2	2 (100%)	-	2 (100%)
	Todos los ciclos	5	3 (60%)	-	3 (60%)
400 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	Ciclo 1	3	1 (33%)	-	1 (33%)
	Ciclos > 1	1	-	-	-
	Todos los ciclos	4	1 (25%)	-	1 (25%)
600 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	Ciclo 1	4	-	-	-
	Ciclos > 1	4	2 (50%)	-	2 (50%)
	Todos los ciclos	8	2 (25%)	-	2 (25%)
800 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	Ciclo 1	3	1 (33%)	-	1 (33%)
	Ciclos > 1	1	-	-	-
	Todos los ciclos	4	1 (25%)	-	1 (25%)
200 mcg/m <sup>2</sup> q6wk	Ciclo 1	5	2 (40%)	-	2 (40%)
	Ciclos > 1	6	2 (33%)	-	2 (33%)
	Todos los ciclos	11	4 (36%)	-	4 (36%)
600 mcg/m <sup>2</sup> q6wk	Ciclo 1	6	1 (17%)	-	1 (17%)
	Ciclos > 1	12	2 (17%)	-	2 (17%)
	Todos los ciclos	18	3 (17%)	-	3 (17%)

\* Ciclo evaluable: un ciclo es evaluable si existen al menos 2 evaluaciones entre los días 15 - 28 (inclusive), o si se observa un Grado 3 ó 4.

Toxicidad hepática (Tabla 4): aunque el incremento de transaminasas de Grado 1-2 (debido a todas las causas, incluidos hechos relacionados con el tumor) pareció aumentar su frecuencia en el programa q6wk, si consideramos los hechos más relevantes clínicamente (es decir, los sucesos de grado 3-4), la frecuencia de transaminitis fue menor en el programa q6wk que en el q8wk, permitiendo la administración de ciclos repetidos.

## ES 2 289 483 T3

TABLA 6  
*Toxicidad Hepática*

	Programa	Ciclos evaluables <sup>o</sup>	Peor grado CTC por ciclo (incrementado al menos un Grado frente al Grado linea de base)		
			Grado 1-2 (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)
<b>SGOT</b>					
	200 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	5	3 (60%)	-	3 (60%)
	400 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	4	1 (25%)	3 (75%)	4 (100%)
	600 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	7	2 (28%)	2* (28%)	4 (57%)
	800 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	5	1 (20%)	3 (60%)	4 (80%)
	200 mcg/m <sup>2</sup> q6wk	12	8 (67%)	1 (8%)	9 (75%)
	600 mcg/m <sup>2</sup> q6wk	17	14 (82%)	2 (12%)	16 (94%)
<b>SGPT</b>					
	200 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	5	4 (80%)	-	4 (80%)
	400 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	4	2 (50%)	1 (25%)	3 (75%)
	600 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	7	1 (14%)	3* (43%)	4 (57%)
	800 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	6	-	5 (83%)	5 (83%)
	200 mcg/m <sup>2</sup> q6wk	12	7 (58%)	-	7 (58%)
	600 mcg/m <sup>2</sup> q6wk	18	14 (78%)	2 (11%)	16 (89%)
<b>Bilirrubina total</b>					
	200 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	5	5 (100%)	-	5 (100%)
	400 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	4	2 (50%)	-	2 (50%)
	600 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	7	7 (100%)	-	7 (100%)
	800 mcg/m <sup>2</sup> q8wk	5	3 (60%)	1 (20%)	4 (80%)
	200 mcg/m <sup>2</sup> q6wk	12	10 (83%)	-	10 (83%)
	600 mcg/m <sup>2</sup> q6wk	18	13 (72%)	1 (5%)	14 (77%)

\* Excluyendo un caso de grado 4 SGOT/SGPT atribuido a una sobredosis de aceite yodado.

o Ciclo evaluable: un ciclo es evaluable si existen al menos 2 evaluaciones entre los días 2 - 16 (inclusive), o si se observa un Grado 3 ó 4.

**Eficacia:** Globalmente se observaron respuestas parciales del tumor (PRs) en 6/24 pacientes tratados (25%). La respuesta del tumor fue confirmada al menos 4 semanas después en 3 casos (a 200 mcg/m<sup>2</sup> q8wk y a 200 y 600 mcg/m<sup>2</sup> q6wk; un caso cada uno) y no fue confirmado en los otros 3 casos (a 200, 600 y 800 mcg/m<sup>2</sup> q8wk; un caso cada uno). Las seis respuestas se comentan abajo.

#### PROGRAMA q8wk

(número de pacientes tratados =13)

##### Nivel de dosis 200 mcg/m<sup>2</sup>

Se observó PR no confirmado en un paciente (American Joint Committee on Cancer, AJCC, stage II), el cuál tenía una lesión mensurable en el lóbulo derecho del hígado al iniciar el estudio. Tras 2 ciclos se consiguió PR (85,9% de reducción del área del tumor frente a la línea de base); la respuesta no fue confirmada posteriormente debido a la aparición de una lesión en el lóbulo izquierdo no perfusionado, aunque se confirmó en el lóbulo derecho perfusionado. Sobre esta base, el paciente fue apartado de la terapia. En el último seguimiento (más de 11 meses después) la lesión en el lóbulo derecho estaba todavía en PR y la lesión aparecida en el lóbulo izquierdo no había aumentado de tamaño. Globalmente, el PR en la lesión original (lóbulo derecho) duró, en total, más de 12 meses.

Se observó PR confirmado en un paciente (AJCC stage III), el cuál presentaba al inicio del estudio 2 lesiones en el lóbulo derecho del hígado (una mensurable y una evaluable). Durante el periodo de tratamiento sólo se monitorizó la lesión mensurable, mostrando una reducción del 78,45% frente a la línea de base tras 1 ciclo. En el segundo ciclo

## ES 2 289 483 T3

el área de la lesión siguió decreciendo (evaluación realizada 26 días tras la evaluación del ciclo 1; 95,3% de reducción frente a la línea de base) y la respuesta del tumor se consideró en retroceso, es decir, el tumor se hizo reseccional. Sin embargo, el paciente rehusó la cirugía y abandonó el estudio. En el último contacto, 8 meses después, el paciente estaba vivo, no había empezado ninguna otra terapia antitumoral y no se realizó ninguna evaluación adicional del tumor.

5

### Nivel de dosis 600 mcg/m<sup>2</sup>

Se juzgó que un paciente (AJCC stage III), que inició el estudio con una lesión mensurable en el lóbulo derecho del hígado, estaba en PR tras un ciclo (reducción del 54,3% del área de la lesión frente a la línea de base). La respuesta del tumor fue no confirmada en el ciclo 2 debido a la aparición de una pequeña lesión en el lóbulo izquierdo no perfusionado, aunque se confirmó en el lóbulo derecho perfusionado (reducción del 68,2% del área del tumor frente a la línea de base). Sobre esta base, el médico que lo trataba juzgó apropiado administrar un ciclo adicional (ciclo 3), al final del cuál se observó progresión de la enfermedad en ambas lesiones; el paciente fue apartado del estudio e inició otra terapia antitumoral. El PR en la lesión original (lóbulo derecho) duró, en total, aproximadamente 3 meses.

10

### Nivel de dosis 800 mcg/m<sup>2</sup>

Se observó *PR no confirmado* en un paciente (AJCC, stage III), el cuál tenía una lesión mensurable en el lóbulo derecho del hígado al iniciar el estudio. Se consiguió PR tras 3 ciclos con una reducción del 52% del área del tumor frente a la línea de base. Al final de este mismo ciclo el paciente abandonó el estudio e inició una terapia arterial intrahepática convencional.

15

### *PROGRAMA q6wk*

20

(número de pacientes tratados =11)

### Nivel de dosis 200 mcg/m<sup>2</sup>

25

Se observó *PR confirmado* en un paciente (AJCC, stage II), el cuál presentaba al inicio del estudio una lesión mensurable en el lóbulo derecho del hígado. Tras 2 ciclos se consiguió PR, con 64% de reducción del tumor frente a la línea de base; en ese momento el paciente retiró su consentimiento y abandonó el estudio. Sin embargo, consintió en regresar al hospital 5 semanas después para una evaluación de escáner TC, sobre la base de lo que se confirmó el PR (70% de reducción del área de la lesión frente a la línea de base). En el último contacto, 2 meses después, el paciente estaba vivo y no había empezado ninguna otra terapia antitumoral.

30

### Nivel de dosis 600 mcg/m<sup>2</sup>

35

Se observó *PR confirmado y duradero* en un paciente (AJCC, stage III), el cuál presentaba 3 lesiones en el lóbulo derecho del hígado (dos lesiones pequeñas evaluables y una lesión mensurable) al inicio del estudio. La respuesta global del tumor fue PR desde el primer ciclo de tratamiento, con una reducción del 48,4% del área de la lesión mensurable y desaparición de las dos lesiones pequeñas. La reducción del tumor se confirmó en los 2 ciclos posteriores (reducción del 78,2% del área de la lesión mensurable en el ciclo 3 frente a la línea de base), al final de los cuales el médico encargado del tratamiento planeó sacar el paciente del estudio y proceder con percusión de alcohol. Una MRI realizada en el tercer ciclo mostró que el tumor original se sustentaba todavía por un pequeño vaso, justificando entonces dos administraciones adicionales de nemorubicina. Tras un total de 5 ciclos, el paciente fue apartado del ensayo todavía en PR, se confirmó 2 meses después en la última visita de seguimiento. Globalmente, el PR duró más de 8 meses.

40

Conclusiones: En el programa q6wk la eficacia se mantiene muy bien, con dos PR confirmados de los 11 pacientes tratados, frente a un PR confirmado de los 13 pacientes tratados en el programa q8wk.

45

En lo referente a la seguridad, el efecto más relevante del compuesto es la inducción de trombocitopenia y leucopenia media-moderada. Los datos disponibles indican que el programa q6wk no incrementa la frecuencia de trombocitopenia y leucopenia tras ciclos repetidos con respecto al programa q8wk y por consiguiente se considera que se puede administrar de forma segura. Esto es particularmente relevante debido al hecho de que en los pacientes con carcinoma hepatocelular los recuentos de plaquetas y células blancas sanguíneas disminuye como consecuencia de la hipertensión portal y el hiperesplenismo asociados con la enfermedad.

50

En referencia al efecto de las transaminasas en el hígado, el programa q6wk no es definitivamente peor que el programa q8wk en la producción de transaminitis severa.

55

Por consiguiente, el programa q6wk representa una ventaja frente al q8wk ya que asegura una buena tolerancia y permite el incremento de la intensidad de la dosis, siendo potencialmente más beneficioso para los pacientes, como sugieren las dos remisiones parciales confirmadas (con duración de más de 8 meses en un caso).

# ES 2 289 483 T3

## REIVINDICACIONES

- 5        1. Uso de nemorubicina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un tumor hepático humano, el cuál comprende administración intra-hepática de nemorubicina vía la arteria hepática cada 6 semanas en una dosis comprendida entre 100 mcg/m<sup>2</sup> y 800 mcg/m<sup>2</sup>, **caracterizado** porque se mezcla la dosis apropiada de nemorubicina con una cantidad apropiada de aceite yodado, el cuál permanece selectivamente en un tumor hepático tras su inyección a través de la arteria hepática.
- 10      2. Uso según la reivindicación 1, en el que la nemorubicina se tiene que administrar en una dosis comprendida entre 200 mcg/m<sup>2</sup> y 600 mcg/m<sup>2</sup>.
- 15      3. Uso según la reivindicación 1, en el que la nemorubicina se tiene que administrar en una dosis de 200 mcg/m<sup>2</sup>.
- 20      4. Uso según la reivindicación 1, en el que la nemorubicina se tiene que administrar en una dosis de 400 mcg/m<sup>2</sup>.
- 25      5. Uso según la reivindicación 1, en el que la nemorubicina se tiene que administrar en una dosis de 600 mcg/m<sup>2</sup>.
- 30      6. Uso según la reivindicación 1, en el que la nemorubicina se tiene que administrar como una infusión de 5-10 minutos.
- 35      7. Uso según la reivindicación 1, en el que la nemorubicina se tiene que administrar como una infusión de 30 minutos.
- 40      8. Uso según la reivindicación 1, en el que la dosis apropiada de nemorubicina se tiene que disolver previamente en solución salina.
- 45      9. Uso según la reivindicación 1, en el que la cantidad de aceite yodado puede variar de 5 ml a 30 ml, dependiendo del tamaño del tumor.
- 50      10. Uso según la reivindicación 1, en el que el tumor hepático está confinado primariamente en el hígado.
- 55      11. Uso según la reivindicación 1, en el que el tumor hepático es una metástasis hepática.
- 60      40
- 65      45