



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 007 491 T2** 2008.03.13

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 596 874 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 007 491.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP2004/050112**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 710 040.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/075904**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.02.2004**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **10.09.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **23.11.2005**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **11.07.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.03.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/706** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 35/04** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**03100470 26.02.2003 EP**

(73) Patentinhaber:

**Nerviano Medical Sciences S.r.l., Nerviano, Mi, IT**

(74) Vertreter:

**HOFFMANN & EITLE, 81925 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR**

(72) Erfinder:

**VALOTA, Olga, I-20025 Legnano (MI), IT;  
PACCIARINI, Maria Adele, I-20158 Milan, IT**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG VON LEBERKREBS DURCH INTRAHEPATISCHE VERABREICHUNG VON NEMORUBICIN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

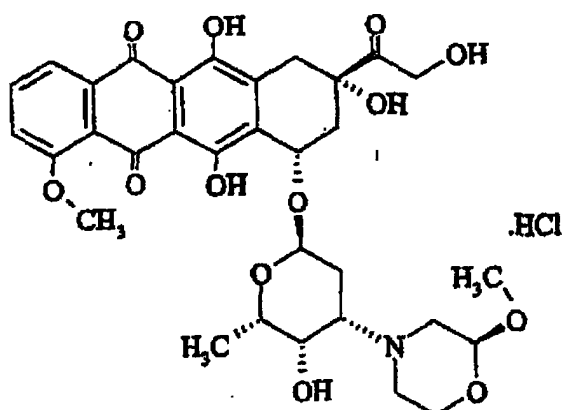
**Beschreibung****GEBIET DER ERFINDUNG**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Nemorubicin zur Behandlung von Leberkrebs. Sie betrifft insbesondere einen Behandlungsplan bei dem Nemorubicin über die Leberarterie jede 6. Woche an Patienten mit Leberkrebs verabreicht wird.

**ALLGEMEINER STAND DER TECHNIK**

**[0002]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Nemorubicin zur Behandlung von Leberkrebs; sie betrifft insbesondere die intrahepatische Verabreichung von Nemorubicin zur Verwendung in der Lebertumorthotherapie nach einem besonderen Behandlungsplan.

**[0003]** Nemorubicinhydrochlorid, nämlich, 3'-Desamino-3'[2(S)methoxy-4-morpholinyl]doxorubicinhydrochlorid (nachfolgend nur Nemorubicin genannt) mit der Formel



ist ein Doxorubicinderivat, das durch die Substitution von  $-NH_2$  an der 3'-Position im Zuckeranteil durch eine Methoxymorpholinogruppe erhalten wird. Die Verbindung wurde im Laufe eines Forschungsprogramms synthetisiert, das darauf gerichtet war, neue Anthracycline mit mindestens zum Teil neuartigen Wirkungsweisen zu identifizieren, die ein breites Wirkungsspektrum, einschließlich der Wirkung auf multidrug-resistente (mdr) Tumoren, besitzen.

**[0004]** Robert J. et al., Cancer Surveys, Vol. 13, 1993, pages 219–252, beschreiben den Stoffwechselweg bekannter Anthracycline, wie etwa Doxorubicin, Epirubicin und Idarubicin und das Grundprinzip zur intra-arteriellen Verabreichung dieser Anthracycline.

**[0005]** Kirk S. et al., Surgery, Vol. 109, No. 6, 1991, pages 694–697, beschreiben die Erforschung und Behandlung von 14 Patienten mit primärem Leberzellenkarzinom durch Infusion von jodiertem Öl und Doxorubicinhydrochlorid.

**[0006]** Vasey et al., Cancer Research, Vol. 55, No. 10, 1995, pages 2090–2096, beschreiben klinische und pharmakokinetische Phase-I-Studien mit Nemorubicin, das durch i.v.-Bolusinjektion an Patienten mit refraktären soliden Tumoren, einschließlich Patienten mit Lebermetastasen von einem Kolorektalkrebs, verabreicht wurde.

**[0007]** Nemorubicin wirkt in vitro und in vivo auf Tumorzellen, die gegenüber Anthracyclinen resistent sind, und den mdr-Phänotyp aufweisen, wobei letztgenannter Mechanismus anerkannterweise auch beim Menschen auftritt.

**[0008]** Es wurde keine Kreuzresistenz bei Tumorzellen beobachtet, die gegenüber L-PAM oder cDDP resistent sind, oder bei Zellen, die gegenüber Topoisomerase-II-Inhibitoren (at-mdr) resistent sind.

**[0009]** Nemorubicin wirkt nach i.p., i.v. oder oraler Verabreichung mit guter Antitumor-Wirkung auf murine Leukämien, und auf solide murine und humane Tumormodelle.

**[0010]** Die Verbindung unterscheidet sich von den meisten Anthracyclinen dadurch, dass sie höchst potent ist,

wenn sie in vivo verabreicht wird, wobei die optimale i.v.-Dosis mindestens 80 Mal kleiner ist als die Doxorubicindosis. Dieses Ergebnis und die Beobachtung, dass die zytotoxische Wirkung von Nemorubicin in vitro in Gegenwart von Maus-Lebermikrosomen, Ratten-Lebermikrosomen und humanen Lebermikrosomen erhöht ist, deutet darauf hin, dass Nemorubicin in stark zytotoxische Metabolit(en) umgewandelt werden könnte.

**[0011]** Ein wohlbekannter Weg der metabolischen Umwandlung von Antitumor-Anthracyclinen in Säugetieren ist die Seitenketten-Carbonylgruppenreduktion, die das entsprechende 13-Dihydroderivat ergibt. Das reduzierte Derivat von Nemorubicin erhält die Wirksamkeit in vitro und in vivo gegen Doxorubicin-resistente Modelle, wobei die Dosen im Vergleich zum Ausgangswirkstoff jedoch 10 Mal höher sind.

**[0012]** Die hohe Lipophilizität des Moleküls, die der Verbindung die Fähigkeit verleiht, hohe intrazelluläre Konzentrationen zu erreichen, und höchstwahrscheinlich einer der Gründe für deren Effizienz bei resistenten Modellen ist, macht sie auch nach oraler Verabreichung effektiv. Die orale Antitumoreffizienz von Nemorubicin wurde in einem Panel verschiedener Tumorarten mit unterschiedlichen Verabreichungsplänen untersucht. Die Ergebnisse beweisen, dass die orale Behandlung mit Nemorubicin bei allen untersuchten Tiermodellen mit einer Antitumorwirksamkeit assoziiert ist, die mit derjenigen vergleichbar ist, die nach intravenöser (i.v.) Verabreichung beobachtet wird. In diesen Modellen sind die effektiven oralen Dosen von Nemorubicin 1,3 bis 2 Mal höher als die effektiven i.v. Dosen. Insbesondere bei Lebermetastasen aus murinem M5076-Fibrosarkom wurden die besten Ergebnisse (Verdoppelung der Überlebenszeit) mit der oralen Formulierung erreicht, die 5 Tage lang täglich verabreicht wurde; die injizierbare Formulierung war weniger effektiv. Dies könnte eine Auswirkung eines unterschiedlichen Verhaltens des Arzneimittels sein, der auf den Effekt der ersten Leberpassage zurückzuführen ist.

**[0013]** Außerdem ist die Leber ein Ort, an dem sich Metastasen vieler humaner Krebsarten häufig ausbreiten.

#### Primärer Leberkrebs

**[0014]** Tumoren der Leber gehören zu den häufigsten bösartigen Tumoren der Welt. Die jährliche weltweite Erkrankungshäufigkeit liegt bei ungefähr 1 Million Fällen, wobei das Verhältnis von Männern zu Frauen ungefähr 4:1 beträgt. Es gibt eine gewaltige Variation der geographischen Häufigkeit, die 2/100.000 in Nordamerika bis 30/100.000 in Südostasien entspricht, auch wenn sich diese Zahlen häufig auf "Leberkrebs insgesamt", ohne Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Leberkrebs, beziehen.

**[0015]** Die höchste Häufigkeit von Leberkrebs ist im Fernen Osten zu sehen und ist mit hohen Raten an endemischen Hepatitis-B-Trägern, der Kontamination von Nahrungsmitteln, Lagergetreide, Trinkwasser und Boden assoziiert. Fortschritte beim Management dieser bösartigen Tumoren werden wahrscheinlich von Immunisierungsstrategien für Hepatitis B und C und von der Entwicklung von Mitteln zur Verringerung von Zirrhose jeden Ursprungs abhängen. Zirrhose ist, besonders in Europa und den USA, häufig mit HCC assoziiert. Systemische Chemotherapie ist mit einer Ansprechraten von durchschnittlich weniger als 20 % im Allgemeinen enttäuschend.

**[0016]** Ein breites Spektrum sowohl operativer als auch nicht operativer Therapien ist inzwischen gegen HCC verfügbar. Operative Resektion und orthotope Transplantation sind die einzigen kurativen Optionen, aber es wird geschätzt, dass sich weniger als 10 % der Patienten für diesen Ansatz eignen und die langfristigen Ergebnisse sind schlecht. Die geringe Resezierbarkeit und die hohe Rezidivrate (40 % fünf Jahren nach der Operation), zusammen mit der Tatsache, dass HCC häufig eher aufgrund von lokaler Progression in der Leber tödlich ist als aufgrund von Metastasenausbreitung, regte die Entwicklung mehrerer locoregionaler therapeutischer Ansätze an, einschließlich intraarterieller Chemotherapie. Höhere Ansprechraten scheinen für die intrahepatische arterielle Chemotherapie (IHA) berichtet zu werden, die zusammen mit Embolisationsmitteln, wie etwa LIPIODOL® Gelschaum und abbaubaren Stärkemikrokugeln verabreicht wird. Dieser Ansatz wird im Fernen Osten vermehrt verwendet. Anthracycline (Doxorubicin und Epirubicin) werden in diesem Rahmen häufig verwendet. Mit den derzeitigen chemotherapeutischen Ansätzen wird jedoch keine substanzielle Verbesserung der Überlebensraten erhalten. Der Bedarf an effektiven Behandlungen bleibt hoch.

#### Sekundärer Leberkrebs

**[0017]** Die Leber ist ein Ort an dem sich Metastasen bei vielen humanen Krebsarten häufig ausbreiten und bei Betroffenheit der Leber ist dies oft die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei disseminierten bösartigen Tumoren. Insbesondere ist die Leber bei vielen Patienten mit primärem Kolorektalkrebs aufgrund des portalen Venenabflusssystems üblicherweise der erste – und möglicherweise – einzige Ort, an dem Metasta-

sen auftreten. Magen- und Bauchspeicheldrüsenkrebsarten – aber auch Melanome, Lungen- und Brustkrebsarten – können ebenfalls häufig in die Leber metastasieren. Metastatische Lebertumoren sind oft das erste Anzeichen für das Fortschreiten des Krebses eines Patienten, und sind insbesondere bei Kolorektalkrebs die einzigen nachgewiesenen Tumoren. Das Darmkarzinom ist eine Erkrankung der Industrieländer. Es wird geschätzt, dass in den USA jährlich über 160.000 neue Fälle diagnostiziert wurden und dass 75.000 Todesfälle infolge der fortgeschrittenen Erkrankung auftraten. Epidemiologische Studien zeigen, dass die Häufigkeit des Auftretens des Darmkarzinoms ansteigt. Die Betroffenheit der Leber wird bei 40 bis 70 % der Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung festgestellt und die Leber ist bei bis zu 30 % der Patienten mit metastatischer Erkrankung der einzige Ort von initialem Tumorrezidiv. Wenn sie nicht behandelt werden, sind die metastatischen Läsionen der Leber, die von Kolorektalkrebsarten herrühren, mit einer Überlebensdauer von 3 bis 24 Monaten assoziiert.

**[0018]** Für Patienten mit isolierten Lebermetastasen ist die operative Resektion mit einer 20- bis 30%-igen 5-Jahres-Überlebensrate die beste Behandlungsoption. Eine Operation ist nur in etwa 10 % der Fälle möglich und es wird geschätzt, dass bis zu 25 % der Patienten, die sich einer Resektion unterziehen, erneut an metastatischem Leberkrebs erkranken werden.

**[0019]** Linderung durch systemische Chemotherapie wird derzeit den meisten Patienten mit ausgedehnten oder multiplen Lebermetastasen angeboten. Bislang wird systemisches 5-Fluoruracil (5-FU) plus Folinsäure als optimale Behandlung von metastatischem Kolorektalkrebs erachtet, die Ansprechraten von nur 20 % und eine Überlebensdauer von insgesamt rund 12 Monaten erbringt. Irinotecanhydrochloridtrihydrat ist die Standardbehandlung nach Versagen von 5-FU-Leucovorin, mit einer Ansprechrate von 15 % und einer mittleren Überlebenszeit von ungefähr 9 Monaten.

**[0020]** Wenn die Erkrankung auf die Leber beschränkt und inoperabel ist, kann eine regionale intraarterielle Chemotherapie indiziert sein. Mit der hepatischen arteriellen Infusion von 5-FU oder dessen Analog, 5-Fluorodeoxyuridin (FUDR), wurden Versuche unternommen, um das klinische Resultat zu maximieren (Ansprechrate bei bis zu 50 % der Fälle), aber ohne substanziellen Effekt auf das Überleben.

**[0021]** Nemorubicin stellt eine therapeutische Option bei der Behandlung von Leberkrebs dar.

**[0022]** Die Erwartung, dass Nemorubicin bei Leberneoplasmen effektiv ist, stammt aus den Befunden der Phase-I- und Phase-IB-Studien, die auf intravenösem Weg (i.v.) bei insgesamt 197 Patienten in Europa und den Vereinigten Staaten durchgeführt wurden. Während dieser Evaluierung wurden wiederholt Regressionen von Lebermetastasen bei Darm- und Nierenkrebspatienten beobachtet. Tumorschrumpfung trat bei Dosen von 1.250 und 1.500 mcg/m<sup>2</sup> auf. Die wesentlichen Toxizitäten waren Übelkeit und Erbrechen (die intravenöse antiemetische Behandlung erfordern), Knochenmarksuppression und vorübergehender Transaminasenanstieg.

**[0023]** Außerdem wurden in einer Phase-II-Studie, bei der die i.v.-Therapie bei Brustkrebspatienten mit zuvor unbehandelten Lebermetastasen bei fortgeschrittener Erkrankung evaluiert wurde, 1 Mal vollständiges Ansprechen (CR), 3 Mal teilweise Ansprechen (PRs) (2 Mal bestätigt und 1 Mal unbestätigt) bei 4 von 6 Patienten mit Leberläsionen beobachtet, die mit 1.500 mcg/m<sup>2</sup> i.v. behandelt wurden.

**[0024]** Diese Befunde deuten auf eine potentielle Wirksamkeit von Nemorubicin auf Leberläsionen hin, sogar bei Tumorarten, die gegen herkömmliche Chemotherapie resistent sind, wie etwa Darm- oder Nierenkrebs.

**[0025]** Starke Beweise für die Antitumoreffizienz in der Leber werden auch von vorklinischen Daten gestützt. Die Wirksamkeit von Nemorubicin gegen Lebermetastasen des murinen M5076-Retikulosarkoms ist nach oraler Verabreichung im Vergleich zum i.v.-Weg höher, was darauf hindeutet, dass ein Effekt der ersten Leberpassage die Effizienz der Verbindung in der Leber begünstigen könnte. Außerdem ist das oral verabreichte Nemorubicin im gleichen Tiermodell bei Lebermetastasen effektiver als bei primärem solidem Tumor.

**[0026]** Dieser spezifische Effekt auf die Lebermetastasen könnte auf (den) die Metabolit(en) zurückzuführen sein, die von den Leberenzymen produziert werden. Diese Hypothese wird durch mehrere Ergebnisse gestützt, die zeigen, das Nemorubicin in vitro durch Lebermikrosome zu einem stark zytotoxischen Produkt aktiviert wird. Es wird angenommen, dass diese metabolische Veränderung auch beim Menschen auftritt.

**[0027]** Die Hinweise auf die Wirksamkeit, die in den derzeitigen klinischen Erfahrungen beobachtet werden, gekoppelt mit der Wirksamkeit von Nemorubicin in mdr-Modellen und bei Lebermetastasenmodellen, erhöhen die Erwartung eines verbesserten klinischen Resultats für Patienten mit neoplastischen Leberläsionen.

**[0028]** Die internationale Patentanmeldung WO 00/15203 offenbart ein Verfahren zum Erreichen einer hohen Nemorubicinkonzentration am Ort des Lebertumors, indem ein Verfahren zur Verabreichung von Nemorubicin an einen Patienten bereitgestellt wird, der an einem Lebertumor leidet, das die Nemorubicinmenge reduziert ohne die Antitumorwirkung des Nemorubicins am Ort des Lebertumors zu verringern, indem das Nemorubicin direkt in die Leberarterie injiziert wird.

**[0029]** Gemäß WO 00/15203 ist das Nemorubicin über die Leberarterie, zum Beispiel als Infusion zwischen etwa 15 Minuten und etwa 30 Minuten jede 4. Woche oder bevorzugt als 5- bis 10-Minuten-Bolus jede 8. Woche, an erwachsene Patienten zu verabreichen, die entweder an einem metastatischen Leberkrebs leiden, zum Beispiel Patienten mit Kolorektalkrebs, der nach dem Erhalt einer intravenösen Chemotherapie oder intrahepatischer Chemotherapie mit 5-Fluoruracil oder 5-Fluordesoxyuridin (FUDR) fortgeschritten ist, oder Patienten, die an zuvor unbehandeltem primärem Leberkarzinom leiden, wie zum Beispiel Leberzellenkarzinom oder Cholangiokarzinom, bei dem die Leber betroffen ist. Gemäß WO 00/15203 ist das Nemorubicin einem Patienten in einer Dosierung im Bereich zwischen z. B. etwa 100 mcg/m<sup>2</sup> und etwa 1.000 mcg/m<sup>2</sup>, bevorzugt zwischen etwa 100 mcg/m<sup>2</sup> und etwa 800 mcg/m<sup>2</sup>, zum Beispiel in einer Dosierung von etwa 200 mcg/m<sup>2</sup> zu verabreichen.

**[0030]** Es wurde nun festgestellt, und dies bildet die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, dass Nemorubicin ein besseres Sicherheitsprofil aufweist, und es erlaubt, die Dosierungsstärke gegenüber dem zuvor bevorzugten Regime jeder 8. Woche zu erhöhen, wenn das Zeitintervall zwischen den Behandlungen von jeder 8. Woche auf jede 6. Woche verkürzt wird.

#### DARSTELLUNG DER ERFINDUNG

**[0031]** Daher ist eine erste Aufgabe der vorliegenden Erfindung die Verwendung von Nemorubicin zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines humanen Lebertumors, die die intrahepatische Verabreichung von Nemorubicin durch die Leberarterie in einer Dosierung im Bereich zwischen 100 mcg/m<sup>2</sup> und 800 mcg/m<sup>2</sup>, bevorzugt zwischen 200 mcg/m<sup>2</sup> und 600 mcg/m<sup>2</sup>, zum Beispiel in einer Dosierung von 200, 400 oder 600 mcg/m<sup>2</sup> jede 6. Woche umfasst, dadurch gekennzeichnet, dass die geeignete Dosis von Nemorubicin mit einer passenden Menge an jodiertem Öl gemischt wird, das selektiv in einem Lebertumor nach dessen Injektion durch die Leberarterie verbleibt.

**[0032]** Nemorubicin kann jede 6. Woche über die Leberarterie zum Beispiel als 5- bis 10-Minuten-Infusion an erwachsene Patienten mit Leberkrebs verabreicht werden.

**[0033]** In einer noch spezielleren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die geeignete Nemorubicindosis bevorzugt zuvor in einer Kochsalzlösung gelöst. Bevorzugt kann die Menge an jodiertem Öl (LIPIODOL®) abhängig von der Tumorgroße zwischen 5 ml und 30 ml variieren.

**[0034]** LIPIODOL® ist ein Lipidlymphographisches Mittel, von dem festgestellt wurde, dass es nach Injektion durch die Leberarterie selektiv im Lebertumor verbleibt, so dass es als Träger für Antikrebsmittel besonders nützlich ist.

**[0035]** Die folgende Tabelle illustriert, bezogen auf die Tumorgroße, die passenden LIPIODOL®-Volumen.

Tabelle

Tumorgroße (cm)	LIPIODOL®-Volumen (ml)
2–6	5–10
> 6–10	> 10–15
> 10	> 15–30

Tumorgroße = Summe der längsten Abmessungen aller Tumoren

**[0036]** Zum Beispiel für die intrahepatische Therapie, gefriergetrocknete Ampullen, die 500 mcg Nemorubicin enthalten, das zur Injektion in 1 ml steriler Kochsalzlösung gelöst ist, um eine Nemorubicinkonzentration von 500 mcg/ml zu erhalten. Die geeignete Dosis von Nemorubicin, die dem Patienten gegeben werden soll, wird optional mit einer passenden Menge an LIPIODOL® gemischt.

**[0037]** Der Wirkstoff kann direkt in den seitlichen Eingang eines Venenzugangs verabreicht werden, der in die Öffnung eines intrahepatischen Portacath eingeführt wurde, der unter der oberen vorderen Bauchdecke liegt. Der Wirkstoff kann Zum Beispiel über eine 5- bis 10-Minuten-Infusion in einem passenden Volumen normaler Kochsalzlösung, optional mit LIPIODOL®, verabreicht werden. Das Gerät kann nach der Wirkstoffinfusion mit 10 bis 20 ml Kochsalzlösung gespült werden, um sicherzustellen, dass der gesamte Wirkstoff gegeben wurde.

**[0038]** Patienten, die keinen Portacath haben, wird ein Katheter in die Leberarterie durch einen Femoralarterienansatz Gemäß Seldinger eingeführt und der Wirkstoff kann zum Beispiel über eine 30-Minuten-Infusion in einem Volumen von 100 ml normaler Kochsalzlösung infundiert werden. Der Katheter wird unter Lokalanästhesie eingeführt und kann dann aus der Leiste entfernt, ein Druckverband angelegt und die krankenschwache Beobachtung über Nacht im Krankenhaus fortgesetzt werden.

**[0039]** Gemäß der vorliegenden Erfindung kann ein Lebertumor ein Tumor sein, der primär auf die Leber beschränkt ist, wie z. B. ein Leberzellenkarzinom oder ein Cholangiokarzinom oder Lebermetastasen.

**[0040]** Das folgende Versuchsprotokoll illustriert die vorliegende Erfindung.

#### VERSUCHSPROTOKOLL

**[0041]** Das Ziel der Studie war es, das Zeitintervall zwischen Behandlungsverabreichungen von jeder 8. Woche (q8wk) des Protokolls, wie in WO 00/15203 berichtet, auf jede 6. Woche (q6wk) abzukürzen. Dies wurde für den Ansatz unternommen, das therapeutische Potential einer Nemorubicinbehandlung durch eine Erhöhung der Dosierungsstärke der Therapie zu verbessern und dabei gleichzeitig die Patientensicherheit zu gewährleisten.

**[0042]** Es sind folgende Ergebnisse verfügbar:

Insgesamt wurden 13 Patienten mit dem q8wk-Plan behandelt (insgesamt 25 verabreichte Zyklen; die Dosen lagen im Bereich zwischen 200 und 800 mcg/m<sup>2</sup>), und 11 Patienten wurden mit dem q6wk-Plan behandelt (insgesamt 32 verabreichte Zyklen; die Dosen betrugen 200 und 600 mcg/m<sup>2</sup>).

**[0043]** Das NCI-Common Toxicity Criteria Grading System (CTC-Grad), Version 2.0, wurde verwendet, um die Toxizitätsraten auszuweisen.

**[0044]** Hämatologische Toxizität: in beiden Plänen wurde in den meisten Fällen eine Thrombozytopenie Grad 1–2 beobachtet, die nur bei einem Patienten einen maximalen Schweregrad von 3 erreichte, der mit 600 mcg/m<sup>2</sup> behandelt wurde nach wiederholten q8wk-Zyklen (Tabelle 1). Ein leicht kumulativer Effekt (d. h., Anstieg der Häufigkeit aber nicht der Schwere) wurde nach wiederholten Zyklen für Leukopenie und Neutropenie beobachtet (Tabellen 2 und 3), hauptsächlich mit dem q8wk-Plan.

TABELLE 1 – Hämatologische Toxizität – Thrombozyten

Thrombozyten	Plan	Eval. Zyklen n*	Schlechtester CTC-Grad je Zyklus		
			Grad 1–2 (%)	Grad 3 (%)	Alle Grade (%)
200	Zyklus 1	3	3 (100%)	–	3 (100%)
mcg/m <sup>2</sup>	Zyklen > 1	2	2 (100%)	–	2 (100%)
q8wk	Alle Zyklen	5	5 (100%)	–	5 (100%)
400	Zyklus 1	3	1 (33%)	–	1 (33%)
mcg/m <sup>2</sup>	Zyklen > 1	1	–	–	–
q8wk	Alle Zyklen	4	1 (25%)	–	1 (25%)
600	Zyklus 1	4	4 (100%)	–	4 (100%)
mcg/m <sup>2</sup>	Zyklen > 1	4	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)
q8wk	Alle Zyklen	8	7 (87%)	1 (12%)	8 (100%)

800	Zyklus 1	3	2 (67%)	–	2 (67%)
mcg/m <sup>2</sup>	Zyklen > 1	–	–	–	–
q8wk	Alle Zyklen	3	2 (67%)	–	2 (67%)
200	Zyklus 1	5	4 (80%)	–	4 (80%)
mcg/m <sup>2</sup>	Zyklen > 1	6	6 (100%)	–	6 (100%)
q6wk	Alle Zyklen	11	10 (91%)	–	10 (91%)
600	Zyklus 1	6	6 (100%)	–	6 (100%)
mcg/m <sup>2</sup>	Zyklen > 1	12	11 (92%)	–	11 (92%)
q6wk	Alle Zyklen	18	17 (94%)	–	17 (94%)

\*Evaluierbarer Zyklus: ein Zyklus ist evaluierbar, wenn mindestens 2 Bewertungen zwischen dem 15. und dem 28. Tag (einschließlich) vorhanden sind, oder wenn ein Grad 3 oder 4 beobachtet wird.

TABELLE 2 – Hämatologische Toxizität – Leukozyten

Leukozyten			Schlechtester CTC-Grad je Zyklus		
			Grad 1–2 (%)	Grad 3 (%)	Alle Grade (%)
200 mcg/m <sup>2</sup>	Zyklus 1	3	2 (67%)	–	2 (67%)
q8wk	Zyklen > 1	2	2 (100%)	–	2 (100%)
	Alle Zyklen	5	4 (80%)	–	4 (80%)
400 mcg/m <sup>2</sup>	Zyklus 1	3	1 (33%)	–	1 (33%)
q8wk	Zyklen > 1	1	–	–	–
	Alle Zyklen	4	1 (25%)	–	1 (25%)
600 mcg/m <sup>2</sup>	Zyklus 1	4	3 (75%)	–	3 (75%)
q8wk	Zyklen	4	4 (100%)	–	4

	> 1				(100%)
	Alle Zyklen	8	7 (87%)	–	7 (87%)
800 mcg/m <sup>2</sup>	Zyklus 1	3	2 (67%)	–	2 (67%)
q8wk	Zyklen > 1	1	1 (100%)	–	1 (100%)
	Alle Zyklen	4	3 (75%)	–	3 (75%)
200 mcg/m <sup>2</sup>	Zyklus 1	5	–	1* (20%)	1 (20%)
q6wk	Zyklen > 1	6	3 (50%)	–	3 (50%)
	Alle Zyklen	11	3 (27%)	1* (9%)	4 (36%)
600 mcg/m <sup>2</sup>	Zyklus 1	6	2 (33%)	–	2 (33%)
q6wk	Zyklen > 1	12	6 (50%)	–	6 (50%)
	Alle Zyklen	18	8 (44%)	–	8 (44%)

\*Grad 3 bei einem Patienten aufgrund eines Hypersplenie-Syndroms

°Evaluierbarer Zyklus: ein Zyklus ist evaluierbar, wenn mindestens 2 Bewertungen zwischen dem 15. und dem 28. Tag (einschließlich) vorhanden sind, oder wenn ein Grad 3 oder 4 beobachtet wird.

TABELLE 3 – Hämatologische Toxizität – Neutrophile

Neutrophile			Schlechtester C TC-Grad je Zyklus		
Plan		Evaluierbare Zyklen*	Grad 1-2 (%)	Grad 3-4 (%)	Alle Grade (%)
200 mcg/m <sup>2</sup>	Zyklus 1	3	1 (33%)	–	1 (33%)
q8wk	Zyklen > 1	2	2 (100%)	–	2 (100%)

	Alle Zyklen	5	3 (60%)	–	3 (60%)
400 mcg/m <sup>2</sup>	Zyklus 1	3	1 (33%)	–	1 (33%)
q8wk	Zyklen > 1	1	–	–	–
	Alle Zyklen	4	1 (25%)	–	1 (25%)
600 mcg/m <sup>2</sup>	Zyklus 1	4	–	–	–
q8wk	Zyklen > 1	4	2 (50%)	–	2 (50%)
	Alle Zyklen	8	2 (25%)	–	2 (25%)
800 mcg/m <sup>2</sup>	Zyklus 1	3	1 (33%)	–	1 (33%)
q8wk	Zyklen > 1	1	–	–	–
	Alle Zyklen	4	1 (25%)	–	1 (25%)
200 mcg/m <sup>2</sup>	Zyklus 1	5	2 (40%)	1* (20%)	2 (40%)
q6wk	Zyklen > 1	6	2 (33%)	–	2 (33%)
	Alle Zyklen	11	4 (36%)	1* (9%)	4 (36%)
600 mcg/m <sup>2</sup>	Zyklus 1	6	1 (17%)	–	1 (17%)
q6wk	Zyklen > 1	12	2 (17%)	–	2 (17%)
	Alle Zyklen	18	3 (17%)	–	3 (17%)

\*Evaluierbarer Zyklus: ein Zyklus ist evaluierbar, wenn mindestens 2 Bewertungen zwischen dem 15. und dem 28. Tag (einschließlich) vorhanden sind, oder wenn ein Grad 3 oder 4 beobachtet wird.

**[0045]** Lebertoxizität (Tabelle 4): auch wenn die Häufigkeit eines Transaminasenanstiegs Grad 1–2 (zurückzuführen auf alle Ursachen, einschließlich Tumor-bezogene Ereignisse) in dem q6wk-Plan, unter Berücksichtigung der klinisch relevantesten Ereignisse (d. h., Grad 3–4 Ereignisse) zuzunehmen schien, war die Häufigkeit von Transaminitis beim q6wk-Plan geringer als beim q8wk-Plan, was die Verabreichung wiederholter Zyklen erlaubte.



TABELLE 4 – Lebertoxizität

Plan	Evaluierbare Zyklen °	Schlechtester CTC-Grad je Zyklus (mindestens um einen Grad gegenüber dem Grad des Ausgangszustands erhöht)		
		Grad 1–2 (%)	Grad 3–4 (%)	Alle Grade (%)
SGOT				
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%)
SGPT				
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%)
Bilirubin insgesamt				
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%)

\*Ohne einen Fall von Grad 4 SGOT/SGPT, der auf eine Überdosis an jodiertem Öl zurückgeführt wird

°Evaluierbarer Zyklus: ein Zyklus ist evaluierbar, wenn mindestens 2 Bewertungen zwischen dem 2. und dem 16. Tag (einschließlich) vorhanden sind, oder wenn ein Grad 3 oder 4 beobachtet wird.

Effizienz: Insgesamt wurde teilweises Ansprechen des Tumors (PRs) bei 6/24 behandelten Patienten (25 %) beobachtet. Das Ansprechen des Tumors wurde mit mindestens 4 Wochen Differenz bestätigt, in 3 Fällen (bei 200 mcg/m<sup>2</sup> q8wk und bei 200 und 600 mcg/m<sup>2</sup> q6wk; jeweils ein Fall) und war in den anderen 3 Fällen unbestätigt (bei 200, 600 und 800 mcg/m<sup>2</sup> q8wk; jeweils ein Fall). Die sechs Ansprechreaktionen werden hier im Folgenden kommentiert.

#### PLAN q8wk

(Anzahl der behandelten Patienten = 13)

#### Dosisbereich 200 mcg/m<sup>2</sup>

**[0046]** Unbestätigtes PR wurde bei einem Patienten beobachtet (American Joint Committee on Cancer, AJCC, Stufe II), der bei Eintritt in die Studie eine messbare Läsion im rechten Leberlappen hatte. Nach 2 Zyklen wurde ein PR erreicht (85,9 % Abnahme an Tumorfäche gegenüber dem Ausgangszustand); das Ansprechen wurde anschließend aufgrund des Auftretens einer Läsion in dem nicht perfundierten linken Lappen nicht bestätigt, obwohl es in dem perfundierten rechten Lappen bestätigt wurde. Auf Basis dessen verließ der Patient die Therapie. Bei der letzten Nachbehandlung (mehr als 11 Monate später) befand sich die Läsion im rechten Lappen noch immer PR und die Läsion, die in dem linken Lappen aufgetreten war, war nicht gewachsen. Insgesamt hielt das PR der ursprünglichen Läsion (rechter Lappen), insgesamt, 12+ Monate.

**[0047]** Bestätigtes PR wurde bei einem Patienten berichtet (AJCC Stufe III), der bei Eintritt in die Studie 2 Läsionen (eine messbare und eine evaluierbare) im rechten Leberlappen aufwies. Während des Behandlungszeitraums wurde nur die messbare Läsion überwacht, die eine Schrumpfung von 78,45 % gegenüber dem Ausgangszustand nach 1 Zyklus zeigte. Im zweiten Zyklus nahm die Läsionsfläche weiter ab (die Bewertung wurde 26 Tage nach der Bewertung von Zyklus 1 durchgeführt; 95,3% Reduktion gegenüber dem Ausgangszustand) und das Ansprechen des Tumors wurde als Downstaging erachtet, d. h. der Tumor wurde resezierbar. Der Patient verweigerte jedoch die Operation und verlies die Studie. Beim letzten Kontakt, 8 Monate später, lebte der Patient, es war keine andere Antitumorthherapie begonnen und keine zusätzliche Tumorbewertung durchgeführt worden.

Dosisbereich 600 mcg/m<sup>2</sup>

**[0048]** Ein Patient (AMCC Stufe III), der sich mit einer messbaren Läsion im rechten Leberlappen für die Studie registrierte, wurde nach einem Zyklus als PR klassifiziert (54,3 Abnahme der Läsionsfläche gegenüber dem Ausgangszustand). Das Ansprechen des Tumors war in Zyklus 2 unbestätigt aufgrund des Auftretens einer kleinen Läsion im linken, nicht perfundierten Lappen, obwohl sie in dem perfundierten rechten Lappen bestätigt wurde (68,2 Abnahme an Tumorfläche gegenüber dem Ausgangszustand). Auf Basis dessen hielt es der behandelnde Arzt für angemessen, einen zusätzlichen Zyklus (Zyklus 3) zu verabreichen, an dessen Ende ein Fortschreiten der Erkrankung bei beiden Läsionen beobachtet wurde; der Patient verlies die Studie und begann eine andere Antitumorthherapie. Das PR der ursprünglichen Läsion (rechter Lappen) hielt insgesamt etwa 3 Monate.

Dosisbereich 800 mcg/m<sup>2</sup>

**[0049]** Unbestätigtes PR wurde bei einem Patienten beobachtet (AJCC, Stufe III), der bei Eintritt in die Studie eine messbare Läsion im rechten Leberlappen hatte. Das PR wurde nach 3 Zyklen mit einer Abnahme von 52 der Tumorfläche gegenüber dem Ausgangszustand erreicht. Am Ende des gleichen Zyklus wurde der Patient aus der Studie genommen und begann eine herkömmliche intrahepatische arterielle Therapie.

PLAN q6wk

(Anzahl der behandelten Patienten = 11)

Dosisbereich 200 mcg/m<sup>2</sup>

**[0050]** Bestätigtes PR wurde bei einem Patienten berichtet (AJCC, Stufe II), der bei Eintritt in die Studie eine messbare Läsion im rechten Leberlappen aufwies. Das PR wurde nach 2 Zyklen mit einer Tumorschrumpfung von 64 gegenüber dem Ausgangszustand erreicht; zu diesem Zeitpunkt nahm der Patient seine Zustimmung zurück und verließ die Studie. Er stimmte jedoch zu, nach 5 Wochen für eine computertomographische Bewertung zum Krankenhaus zurückzukommen, auf deren Basis das PR bestätigt wurde (70 % Läsionsflächenreduktion gegenüber dem Ausgangszustand). Beim letzten Kontakt, 2 Monate später, lebte der Patient und hatte keine andere Antitumorthherapie begonnen.

Dosisbereich 600 mcg/m<sup>2</sup>

**[0051]** Bestätigtes PR und langanhaltendes PR wurde bei einem Patienten beobachtet (AJCC Stufe III), der bei Eintritt in die Studie 3 Läsionen (zwei kleine evaluierbare Läsionen und eine messbare Läsion) im rechten Leberlappen hatte. Insgesamt war das Ansprechen des Tumors PR, aufgrund des ersten Behandlungszyklus mit einer Reduktion von 48,4 der messbaren Läsionsfläche und dem Verschwinden der beiden kleinen Läsionen. Die Tumorschrumpfung wurde in den anschließenden 2 Zyklen bestätigt (78,2 % Reduktion der messbaren Läsionsfläche in Zyklus 3 gegenüber dem Ausgangszustand), an dessen Ende, der behandelnde Arzt plante, den Patienten aus der Studie zu nehmen und mit Alkoholverföndung weiterzumachen. Die im dritten Zyklus durchgeführte Kernspintomographie (MRI) zeigte, dass der ursprüngliche Tumor noch immer von einem kleinen Gefäß versorgt wurde, was dann zwei zusätzliche Nemorubicin-Verabreichungen rechtfertigte. Nach insgesamt 5 Zyklen wurde der Patient aus der Versuch genommen, noch immer in PR, die 2 Monate später bei der letzten Nachbehandlungsvisite weiter bestätigt wurde. Insgesamt hielt das PR 8+ Monate.

**[0052]** Schlussfolgerung: Im q6wk-Plan wird die Effizienz sehr gut erhalten, mit zwei Mal bestätigtem PR von 11 behandelten Patienten gegenüber einem bestätigten PR von 13 behandelten Patienten im q8wk-Plan.

**[0053]** Hinsichtlich der Sicherheit ist der relevanteste Effekt der Verbindung die Induktion von leichter bis moderater Thrombozytopenie und Leukopenie. Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass der q6wk-Plan die Häufigkeit von Thrombozytopenie und Leukopenie nach wiederholten Zyklen im Vergleich zum q8wk-Plan nicht erhöht, und kann daher als sicher zu verabreichen erachtet werden. Dies ist insbesondere aufgrund der Tatsache relevant, dass bei Patienten mit Leberzellenkarzinom, die Anzahl an Thrombozyten und weißen Blutkörperchen in Folge erkrankungsbedingter portaler Hypotonie und Hypersplenie abnimmt.

**[0054]** Hinsichtlich des Effekts aus Lebertransaminasen ist der q6wk-Plan bei der Förderung schwerer Transaminitis definitiv nicht schlechter als der q8wk-Plan.

**[0055]** Daher stellt der q6wk-Plan einen Vorteil gegenüber dem q8wk-Plan dar, da er eine gute Tolerabilität gewährleistet und die Erhöhung der Dosierungsstärke erlaubt, die für die Patienten potentiell vorteilhafter ist, wie von den beiden bestätigten teilweisen Remissionen (die in einem Fall bis zu 8 Monate hielten) bestätigt werden.

### Patentansprüche

1. Verwendung von Nemorubicin zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines humanen Lebertumors, die die intrahepatische Verabreichung von Nemorubicin durch die Leberarterie jede 6. Woche in einer Dosierung im Bereich zwischen 100 mcg/m<sup>2</sup> und 800 mcg/m<sup>2</sup> umfasst, **dadurch gekennzeichnet**, dass die geeignete Dosis von Nemorubicin mit einer passenden Menge an jodiertem Öl gemischt wird, das selektiv in einem Lebertumor nach dessen Injektion durch die Leberarterie verbleibt.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei Nemorubicin in einer Dosierung im Bereich zwischen 200 mcg/m<sup>2</sup> und 600 mcg/m<sup>2</sup> zu verabreichen ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei Nemorubicin in einer Dosierung von 200 mcg/m<sup>2</sup> zu verabreichen ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1, wobei Nemorubicin in einer Dosierung von 400 mcg/m<sup>2</sup> zu verabreichen ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, wobei Nemorubicin in einer Dosierung von 600 mcg/m<sup>2</sup> zu verabreichen ist.

6. Verwendung nach Anspruch 1, wobei Nemorubicin als 5- bis 10-Minuten-Infusion zu verabreichen ist.

7. Verwendung nach Anspruch 1, wobei Nemorubicin als 30-Minuten-Infusion zu verabreichen ist.

8. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die geeignete Dosis von Nemorubicin zuvor in Kochsalzlösung zu lösen ist.

9. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Menge an jodiertem Öl, abhängig von der Tumorgroße, zwischen 5 ml und 30 ml variieren kann.

10. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der Lebertumor primär auf die Leber beschränkt ist.

11. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der Lebertumor eine Lebermetastase ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen