



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 064**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61K 35/56** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06014005 .0**  
96 Fecha de presentación : **15.05.2000**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1716853**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2006**

54 Título: **Tratamiento de cánceres del cuerpo humano utilizando ET743.**

30 Prioridad: **13.05.1999 GB 9911183**  
**14.05.1999 GB 9911346**  
**05.08.1999 GB 9918534**  
**15.11.1999 GB 9927005**  
**16.11.1999 GB 9927106**  
**29.03.2000 GB 0007637**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.07.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.07.2011**

73 Titular/es: **PHARMA MAR, S.A.**  
**c/ de la Calera, 3**  
**Polígono Industrial de Tres Cantos**  
**28760 Tres Cantos, Madrid, ES**

72 Inventor/es: **Cvltkovic, Esteban;**  
**Demetri, George Daniel;**  
**Guzmán, Cecilia;**  
**Jimeno, José;**  
**López Lázaro, Luis;**  
**Misset, Jean Louis;**  
**Twelves, Chris y**  
**Von Hoff, Daniel D.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 363 064 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).

## DESCRIPCIÓN

Tratamiento de cánceres del cuerpo humano utilizando ET743.

5 La presente invención se refiere a la reivindicación 1.

**Antecedentes de la invención**

10 El cáncer comprende un grupo de neoplasmas malignos que pueden ser divididos en dos categorías, carcinoma, que comprende la mayoría de los casos observados en clínica, y otros cánceres menos frecuentes, que incluyen leucemia, linfoma, tumores del sistema nervioso central y sarcoma. Los carcinomas tienen su origen en los tejidos epiteliales mientras que los sarcomas se desarrollan en tejidos conectivos y sus estructuras tienen su origen en tejidos mesodérmicos. Los sarcomas pueden afectar, por ejemplo, el músculo o al hueso y producirse en los huesos, vejiga, riñones, hígado, pulmón, parótida o bazo.

15 El cáncer es invasivo y tiende a metastatizar en nuevos sitios. Se extiende directamente a los tejidos circundantes y también puede ser diseminado a través de los sistemas linfático y circulatorio. Son asequibles muchos tratamientos contra el cáncer, incluyendo la cirugía y la radiación para la enfermedad localizada, así como los fármacos. Sin embargo, la eficacia de los tratamientos disponibles en muchos tipos de cánceres está limitada, y se precisan nuevas formas mejoradas de tratamientos que muestren un beneficio clínico. Esto es especialmente cierto para aquellos pacientes que presenten una enfermedad avanzada y/o metastática. También es cierto para los pacientes que recaen con enfermedad progresiva después de haber sido previamente tratados con terapias establecidas para los que un tratamiento adicional con la misma terapia es en su mayor parte inefectiva debido a la aparición de resistencia o a las limitaciones en la administración de terapias debido a las toxicidades asociadas.

20 La quimioterapia juega una parte significativa en el tratamiento del cáncer, tal como se requiere para el tratamiento de cánceres avanzados con metástasis distantes y a menudo ayuda a la reducción de tumores antes de la cirugía, y se han desarrollado muchos fármacos anti-cáncer en base a diferentes modos de acción.

30 Las ecteinascidinas son alcaloides marinos y algunos de ellos poseen una potente actividad antitumoral *in vitro*. Con anterioridad ya se han descrito varias ecteinascidinas en la literatura científica y de patentes.

35 Por ejemplo, la patente de EE. UU. Nº 5.089.273 describe nuevas composiciones de materia extraída del invertebrado marino tropical, *Ecteinascidia turbinata*, y se han designado a las mismas como ecteinascidinas 729, 743, 745, 759A, 759B y 770. Estos compuestos son útiles como agentes antibacterianos y/o antitumorales en mamíferos.

40 La patente de EE. UU. Nº 5.256.663 describe composiciones farmacéuticas que comprenden materia extraída del invertebrado marino tropical, *Ecteinascidia turbinata*, y que se designan en dicha memoria como ecteinascidinas, y el uso de dichas composiciones como agentes antibacterianos, anti-virales, y/o antitumorales en mamíferos.

45 La patente de EE. UU. Nº 5.478.932 describe ecteinascidinas aisladas del tunicado caribeño *Ecteinascidia turbinata*, que proporcionan protección *in vivo* frente al linfoma P388, al melanoma B16, al sarcoma de ovario M5076, al carcinoma de pulmón de Lewis, y a los xenoinjertos del carcinoma de pulmón humano LX-1 y mamario humano MX-1.

50 La patente de EE. UU. Nº 5.654.426 describe diferentes ecteinascidinas aisladas del tunicado caribeño *Ecteinascidia turbinata*, que proporcionan protección *in vivo* frente al linfoma P388, al melanoma B16, al sarcoma de ovario M5076, al carcinoma de pulmón de Lewis, y a los xenoinjertos del carcinoma de pulmón humano LX-1 y mamario humano MX-1.

La patente de EE. UU. Nº 5.721.352 describe un procedimiento sintético para la formación de compuestos de ecteinascidina y estructuras relacionadas.

55 Antecedentes adicionales que son ilustrativos se pueden encontrar en: E.J. Corey, J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, págs. 9202-9203; Rinehart y col., Journal of Natural Products, 1990, "Bioactive Compounds from Aquatic and Terrestrial Sources", vol. 53, págs. 771-792; Rinehart y col., Puré and Appl. Chem., 1990, "Biologically active natural products", vol. 62, págs. 1277-1280; Rinehart y col., J. Org. Chem., 1990, "Ecteinascidins 729, 743, 745, 759A, 759B, y 770; Potent Antitumor Agents from the Caribbean tunicate *Ecteinascidia turbinata*", vol. 55, 4512-4515; Wright y otros, J. Org. Chem., 1990, "Antitumor Tetrahydroisoquinoline Alkaloids from the Colonial Ascidian *Ecteinascidia turbinata*", vol. 55, págs 4508-4512; Sakai y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, "Additional antitumor ecteinascidins from a Caribbean tunicate: Crystal structures and activities *in vivo*", vol. 89, 11456-11460; Science 1994, "Chemical Prospectors Scour the Seas for Promising Drugs", vol. 266, pág. 1324; K. E. Koening, "Asymmetric Synthesis", ed. Morrison, Academic Press, Inc., Orlando, FL, vol. 5, 1985, p. 71; Bailón y col., J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1982, "Synthesis and Properties of a Series of Sterically Hindered Guanidine Bases", pág. 2085; Fukuyama y col., J. Am. Chem. Soc., 1982, "Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-Saframycin B", vol. 104, pág. 4957; Fukuyama y col., J. Am. Chem. Soc., 1990, "Total Synthesis of (+)-Saframycin A", vol. 112, pág. 3712; Saito y col., J. org. Chem., 1989, "Synthesis of Saframycins. Preparation of a Key Tricyclic Lactam Intermediate to Saframycin A", vol. 54, 5391;

Still y col., J. Org. Chem., 1978, "Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution", vol. 43, pág. 2923; W. G. Kofron, L. M. Baclawski, J. Org. Chem., 1976, vol. 41, 1879; Guan y col., J. Biomolec. Struct. & Dynam., vol. 10, págs 793-817 (1993); Shamma y col., "Carbon-13 NMR Shift Assignments of Amines and Alkaloids", pág. 206 (1979); Lown y col., Biochemistry, 21, 419-428 (1982); Zmijewski y col., Chem. Biol. Interactions, 52, 361-375 (1985); Ito, CRC CRIT. Rev. Anal. Chem., 17, 65-143 (1986); Rinehart y col., "Topics in Pharmaceutical Sciences 1989" págs. 613-626, D. D. Breimer, D. J. A. Cromwelin, K. K. Midha, Eds., Amsterdam medical Press B. V., Noordwijk, The Netherlands 81989); Rinehart y col., "Biological mass Spectrometry", 223-258 eds. Burlingame y col., Elsevier Amsterdam (1990); Guan y col., Jour. Biomolec. Struct. & Dynam., vol. 10 págs. 793-817 (1993); Nakagawa y col., J. Amer. Chem. Soc., 111: 2721-2722 (1989); Llichter y col., "Food and Drugs from the Sea Proceedings" (1972), Marine Technology Society, Washington, D.C. 1973, 117-127; Sakai y col., J. Amer. Chem. Soc., 1996, 118, 9017; García-Roccha y col., Brit. J. Cáncer, 1996, 73: 875-883; y Pommier y col., Biochemistry, 1996, 35: 13303-13309.

En particular, se ha encontrado que la ecteinascidina 743 también muestra una prometedora acción cuando se ensayó en modelos animales, como por ejemplo, cuando se evaluó frente a xenoinjertos de cáncer de pecho, pulmón de células no pequeñas, melanoma y cáncer de ovario.

Un artículo sobre la actividad antitumoral *in vitro* del nuevo agente marino, la Ecteinascidina-743 (ET-743, NSC-648766) frente a tumores humanos explantados de pacientes, Annals of Oncology, 9: 981-987, 1988, es típico de las descripciones *in vivo*. Los autores concluyen de sus datos que la exposición continua o prolongada puede intensificar la actividad. En el mismo número de dicha publicación, en las páginas 989-993, un artículo sobre la dependencia temporal *in vitro* de la mielotoxicidad y la citotoxicidad de la Ecteinascidina 743 (ET-743) concluye que la exposición prolongada puede representar el mejor régimen de administración.

Lansiaux (Bull. Du Cáncer, 86, (2), 1999, páginas 139-141) se refiere a ET-743 y su mecanismo de acción. También se divulgan los resultados de la fase 1 de ensayo clínico. Taamma y col. (Proc. Am. Cnc. Res., 39, 1998, página 323) divulga el estudio sobre el incremento de la dosis de ET-743. Rosing y col. (Proc. Am. Ass. Cnc. Res., 40, 1999, página 81) también muestra estudios en fase 1 con datos relacionados con experimentos farmacocinéticos.

### Resumen de la invención

La invención se refiere a ET-743 para su uso en el tratamiento de cánceres del cuerpo humano, comprendiendo la administración de ET-743 por Infusión intravenosa a una dosis de 1500 microgramos por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal, durante un periodo de 24 horas, en el que el cáncer es sarcoma, que conduce a la mejora clínica.

### Realizaciones de la invención

Así, la presente invención proporciona la reivindicación 1.

La administración de acuerdo con la presente invención es por infusión intravenosa durante un periodo de 24 horas. La infusión puede realizarse en intervalos adecuados de entre 1 y 6 semanas. Más adelante en la presente memoria se proporcionan pautas adicionales.

El compuesto ET743 y las composiciones de la presente invención pueden ser utilizados con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o pueden ser proporcionados como una composición separada para la administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes. La identidad de otros fármacos no está limitada de forma particular, y candidatos adecuados incluyen:

- a) fármacos con efectos antimicóticos, especialmente aquellos que están dirigidos a elementos citoesqueléticos, incluyendo moduladores de microtúbulos tales como taxanos (tales como el taxol, paclitaxel, taxotere, docetaxel), podofilotoxinas o alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina);
- b) fármacos antimetabolitos (tales como 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina, análogos de purina tales como pentostatina, metotrexato);
- c) agentes alquilantes o mostazas nitrogenadas (tales como nitrosoureas, ciclofosfamida o ifosfamida);
- d) fármacos dirigidos al DNA tales como los fármacos de antraciclina adriamicina, doxorubicina, farmorubicina o epicubicina;
- e) fármacos dirigidos a las topoisomerasas tales como el etopósido;
- f) hormonas y agonistas o antagonistas de hormonas tales como los estrógenos, antiestrógenos (tamoxifeno y compuestos relacionados) y andrógenos, flutamida, leuprorelina, goserelina, ciprotrona o octreotide;

## ES 2 363 064 T3

g) fármacos dirigidos a la señal de transducción en células tumorales incluyendo derivados de anticuerpos tales como herceptina;

5 h) fármacos alquilantes tales como fármacos de platino (cis-platino, carboplatino, oxaliplatino, paraplatino) o nitrosoureas;

i) fármacos que afectan de forma potencial la metástasis de tumores tales como los inhibidores de metaloproteína de la matriz;

10 j) terapia génica y agentes antisentido;

k) agentes terapéuticos de anticuerpos;

15 l) otros compuestos bioactivos de origen marino, principalmente las dideminas tales como la aplidina;

m) análogos de esferoides, en particular dexametasona;

20 n) fármacos antiinflamatorios, incluyendo agentes no esteroideos (tales como el acetaminofeno o el ibuprofeno) o esteroides y sus derivados en particular la dexametasona; y

o) fármacos antieméticos, incluyendo inhibidores de la 5HT-3 (tales como el granisetron o el ondansetron), y esteroides y sus derivados en particular la dexametasona.

25 La presente invención también se extiende a los compuestos descritos en esta memoria para su uso en un método de tratamiento, y al uso de los compuestos en la preparación de una composición para el tratamiento del sarcoma.

Se han observado respuestas de los pacientes en los ensayos clínicos con ET-743, demostrando la utilidad del método de tratamiento.

30 Los estudios clínicos de fase I y los análisis farmacocinéticos demuestran que el ET-743 presenta una ventana terapéutica positiva con una toxicidad manejable en el intervalo de dosis requeridas para la eficacia clínica en el tratamiento de los pacientes de cáncer.

35 El uso consiste en la administración de fármaco por infusión intravenosa durante un periodo de 24 h al nivel de dosis recomendado (RD) con o sin combinación con otros agentes terapéuticos.

40 El ET-743 se suministra y almacena como un producto liofilizado estéril, que consiste en ET-743 y excipiente en una formulación adecuada para el uso terapéutico, en particular una formulación que contiene manitol y una sal de fosfato tamponada a un pH adecuado.

45 Una formulación preferida, que muestra una estabilidad mejorada a una temperatura de almacenaje superior, es la obtenida de 1000 ml de cloruro sódico al 0,9% u otro vehículo de infusión adecuado, 250  $\mu$ g de ET-743 con 250 mg de manitol, 34 mg de fosfato de monopotasio y ácido fosfórico para ajustar a un pH comprendido entre 4,00 y 6,00, siendo el pH de 4,80 el preferido. El producto es liofilizado y almacenado en refrigerador, entre +4°C y -20°C y protegido de la luz hasta su uso.

La preparación de la solución reconstituida se lleva a cabo bajo condiciones asépticas por adición de agua destilada en la cantidad de 5 ml para cada 250  $\mu$ g de ET-743 y agitación durante un corto tiempo para disolver los sólidos.

50 La preparación de la solución de infusión también se lleva a cabo bajo condiciones asépticas sacando el volumen de la solución reconstituida, correspondiente a la dosis calculada para cada paciente, e inyección lenta de la solución reconstituida en una bolsa de infusión o botella conteniendo entre 100 y 1000 ml de una solución de cloruro sódico al 0,9%, después de lo cual se homogeniza el contenido total por agitación manual lenta. La solución de infusión del ET-743 debe ser administrada de forma intravenosa, tan pronto como sea posible, dentro de las 48 horas después de su preparación. Los sistemas de infusión de PVC y de polietileno, así como el vidrio transparente son los materiales preferidos para el envase y el conducto.

60 La administración se lleva a cabo en ciclos, dándose en el método de aplicación preferido una infusión intravenosa de ET734 a los pacientes la primera semana de cada ciclo, dejándose que los pacientes se recuperen en el resto del ciclo. La duración preferida de cada ciclo es tanto de 3 como de 4 semanas; pueden darse ciclos múltiples en el caso en que sea necesario. El fármaco también puede ser administrado cada uno de los primeros días de cada ciclo. Se llevan a cabo retrasos de dosis y/o reducciones de dosis y ajustes de regímenes en el caso en que se precise dependiendo de la tolerancia individual del paciente a los tratamientos, en particular las reducciones de dosis son recomendadas para aquellos pacientes con niveles en suero de transaminasas o de fosfatasa alcalina del hígado, o de bilirrubina, superiores a los normales.

## ES 2 363 064 T3

La *Dosis Recomendada (RD)* es la mayor dosis que puede ser administrada de forma segura a un paciente produciendo una toxicidad tolerable, manejable y reversible, de acuerdo con los criterios de toxicidad comunes establecidos por el National Cancer Institute, (EE. UU.) de modo que no más de 2 sobre un total de 6 pacientes presenten ninguna toxicidad que limite la dosis (DLT). Las guías para la terapia del cáncer frecuentemente piden la administración de agentes quimioterapéuticos a la mayor dosis segura en la que la toxicidad es manejable con el fin de conseguir la eficacia máxima (V. T. DeVita Jr., S. Hellman y S. A. Rosenberg, *Cáncer: Principles and Practice of Oncology*, 3ª ed., 1989, Lipincott, Philadelphia).

Se determinaron que las DLTs para el ET743 utilizando este método de tratamiento en estudios clínicos fueron las de mielosupresión y malestar. Estos estudios establecieron un nivel de dosis recomendado de 1500 microgramos por m<sup>2</sup> de área de superficie del cuerpo para infusiones de 24 horas o de 1650 microgramos por m<sup>2</sup> de superficie del cuerpo para infusiones cada 3 horas. Las dosis de 1800 microgramos por m<sup>2</sup> o superiores resultaron en una fracción demasiado grande de pacientes que presentaron DLT y de este modo se determinó que eran demasiado tóxicas para la administración segura.

Aunque se observó un caso de respuesta de un cáncer de pecho descrito en junio del 98 a un nivel de dosis de 1800 microgramos/m<sup>2</sup>, un nivel considerado no seguro a cualquier velocidad de infusión debido a que 2 de 4 pacientes presentaron severas respuestas tóxicas limitantes de la dosis. Otro caso previamente descrito implicó una respuesta en un paciente de melanoma después de una infusión de 1 hora, cuyo método no permite alcanzar el nivel de dosis recomendado sin trombocitopenia y fatiga limitante de la dosis.

El ET-743 puede ser administrado de forma segura a un nivel de dosis de o por debajo la *Dosis Recomendada (RD)*.

En particular la invención se refiere a la infusión intravenosa durante 24 horas a un nivel de dosis de 1500 microgramos por, m<sup>2</sup> de área de superficie corporal preferiblemente de entre 1000 y 1650 microgramos.

Cuando se utiliza el ET-743 en combinación con otros agentes terapéuticos, puede precisarse ajustar las dosis de ambos agentes.

Anteriormente las únicas respuestas biológicas descritas con la administración de ET743 se habían observado en animales o en modelos *in vitro*, conocidos por ser notoriamente inexactos respecto a su utilidad para predecir respuestas en pacientes humanos, o en pacientes humanos en entornos experimentales cuando no estaba disponible un método efectivo y seguro de tratamiento (tanto si la dosis utilizada era una dosis tóxica significativamente elevada respecto a la dosis recomendada o el régimen de administración no era apropiado).

En ensayos clínicos utilizando el método de la presente invención se consiguieron niveles en plasma apropiados en pacientes a la RD, y de forma más importante, las respuestas medidas de forma objetiva demostraron evidencia de beneficios clínicos a los pacientes.

Las definiciones para las respuestas de los pacientes se adoptaron de la WHO Common Toxicity Criteria y se determinaron las respuestas siguiendo la práctica médica estándar en este campo.

Se obtuvieron las respuestas objetivo en pacientes con cánceres avanzados y/o metastáticos refractarios a los tratamientos previos, que incluyeron sarcoma de tejido blando, de hueso y de estroma gastrointestinal, cáncer de pecho y melanoma. La evidencia de actividad, utilizando una variedad de regímenes subóptimos, que también ha sido observada en melanoma ocular avanzado y mesotelioma, y una respuesta positiva al marcador clínico en cáncer de ovario sugiere que el método de esta invención también será útil en el tratamiento de estas enfermedades.

En particular el tratamiento con este método ha mostrado respuestas en los pacientes de cáncer con enfermedad avanzada y/o metastática, que mostraron enfermedad progresiva después de haber sido previamente tratados con terapias establecidas.

Un procedimiento preferido de esta invención implica por lo tanto la identificación de pacientes de cáncer que han sido tratados de cáncer, de forma particular pacientes que han recibido quimioterapia, y el tratamiento de los mismos con ET-743.

En particular el tratamiento con este procedimiento también ha mostrado respuestas en pacientes con sarcomas incluyendo sarcomas de tejido blando, de huesos y de estroma gastrointestinal. En particular el tratamiento con este método ha mostrado respuestas en pacientes con sarcomas de tejidos blandos. En particular el tratamiento con este método ha mostrado respuestas en pacientes con sarcomas de huesos. En particular el tratamiento con este método ha mostrado respuestas en pacientes con sarcomas de estroma gastrointestinal. En particular el tratamiento con este procedimiento ha mostrado respuestas en pacientes con cánceres de pecho.

La tabla, Figura 1, muestra las respuestas observadas con este método de tratamiento.

La invención se ilustra de forma adicional por los siguientes ejemplos que están relacionados con ensayos clínicos en humanos.

## ES 2 363 064 T3

### Ejemplo 1

Se analizaron los datos de los ensayos con 24 horas de infusión continua intravenosa del ET-743 cada 3 o 4 semanas a  $1500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ . Se monitorizaron las farmacocinéticas del ET-743 en todos los pacientes durante el primer ciclo de terapia para valorar la variabilidad entre pacientes y las posibles correlaciones con la actividad clínica o la toxicidad.

#### *Población de pacientes*

- 16 pacientes con sarcoma de tejido blando avanzado/metastático (STS).
- 12 pacientes con sarcoma de tejido blando con ningún tratamiento de quimioterapia previo.
- 8 pacientes con tumor de estroma gastrointestinal avanzado/metastático (GIST).

#### *Seguridad/Toxicidades observadas*

- La tolerabilidad del tratamiento fue muy buena.
- Las náuseas se eliminaron de forma esencial por uso de dexametasona como un antiemético profiláctico.
- Mielosupresión.
- Transaminitis temporal/asintomática.
- Fatiga.
- Los datos no mostraron diferencias significativas con los primeros datos de fase I.

#### *Eficacia*

- 6 de los 10 pacientes STS evaluables sin ningún tratamiento previo de quimioterapia han mostrado enfermedad estable o menores respuestas después de 2 ciclos de terapia.
- 4 de los 12 pacientes STS evaluables con tratamiento de quimioterapia previo han mostrado enfermedad estable o respuestas menores después de 2 ciclos de terapia.
- Se observó evidencia preliminar de actividad en liposarcoma, leiomiomasarcoma, y sarcoma sinovial.

### Ejemplo 2

(Con fines únicamente ilustrativos)

Se analizaron los datos de un ensayo con infusión continua intravenosa durante 24 horas de ET-743 cada 3 semanas en 20 pacientes previamente tratados, con cáncer de pecho avanzado/metastático, a un nivel de dosis de  $1500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ .

#### *Características de la población de pacientes*

- 20 mujeres,
- presentando todas ellas enfermedad medible y progresiva en el momento de entrada en el estudio
- edad entre 33 y 64 años (media 50 años)
- número mínimo de órganos implicados: 2 (intervalo de 1-6)
- sitios de la enfermedad:

|         |          |
|---------|----------|
| cutánea | 12 (60%) |
| hígado  | 10 (50%) |
| huesos  | 9 (45%)  |

## ES 2 363 064 T3

|    |  |         |
|----|--|---------|
|    | nódulos linfáticos                                     | 6 (30%) |
|    | pleura pulmonar  | 6 (30%) |
| 5  | Número mínimo de tratamientos de quimioterapia previos | 2 (1-6) |
|    | Pacientes previamente tratados con Antraciclinas       | 20      |
|    | Pacientes previamente tratados con Taxanos             | 16      |
| 10 | Pacientes resistentes a las Antraciclinas y Taxanos    | 5       |
|    | Pacientes resistentes sólo a los Taxanos               | 2       |
| 15 | Pacientes resistentes sólo a las Antraciclinas         | 3       |

### *Seguridad/toxicidades*

|    |   |                      |
|----|---|----------------------|
| 20 | Número total de ciclos administrados                      | 56                   |
|    | Número mínimo de ciclos por paciente                      | 2 (intervalo de 1-8) |
|    | Número de toxicidades de grado 3 o 4 descritas por ciclo. |                      |
| 25 | Neutropenia   | 25 (50%)             |
|    | Trombocitopenia   | 4 (2%)               |
| 30 | Transaminitis preversible                                 | 34 (60%)             |
|    | Astenia (grado 2/3)                                       | 13 (23%)             |

35 Los datos no mostraron diferencias significativas con los datos de la previa fase I.

### *Eficacia*

40 En los 16 pacientes evaluables, se observaron dos respuestas parciales (implicación de la piel pleuropulmonar y torácica) durando 3,5 y por encima de 2 meses en pacientes sin resistencia primaria a ninguno de los fármacos del tratamiento previo. Seis pacientes consiguieron la estabilización de la enfermedad (por encima de 2, 3, 3, por encima de 3, 4, 5 y por encima de 6 meses) incluyendo dos con una disminución sostenida en el CA 15-3 un marcador para esta enfermedad.

45 Ejemplo 3

50 Se analizaron los datos de un ensayo con infusión continua intravenosa durante 24 horas de ET-743 cada 3 semanas en 20 pacientes tratados previamente, con sarcoma de tejido blando avanzado/metastático, siendo todos ellos, excepto dos pacientes, tratados a un nivel de dosis de 1500  $\mu\text{g}/\text{m}^2$

### *Características de la población de pacientes*

55 39 pacientes/ 22 mujeres

35 sarcomas de tejido blando (STS)

60 3 osteosarcoma (OS)

1 sarcoma de Ewing (ES)

65 22 pacientes tuvieron enfermedad avanzada a la entrada del estudio, con un 56% de progresión de la enfermedad bajo el régimen anterior

edad de 16 a 71 años (media 45 años)

## ES 2 363 064 T3

estado general del paciente 0 (0-2) (criterio ECOG)

Número mínimo de tratamientos previos de quimioterapia 2 (1-7)

5 La mayoría de los pacientes habían recibido antraciclinas y alquilantes como tratamientos de quimioterapia previos.

### *Seguridad/toxicidades*

|    |   |                            |
|----|---|----------------------------|
| 10 | Número total de ciclos administrados                      | 137                        |
|    | Número mínimo de ciclos por paciente                      | 2 (intervalo 1-12)         |
|    | Número de toxicidades de grado 3 o 4 descritas por ciclo. |                            |
| 15 | Neutropenia   | 34%, con un 6,5% de fiebre |
|    | Trombocitopenia   | 5%                         |
| 20 | Transaminitis reversible, aguda                           | 44%                        |
|    | Astenia (grado 2/3)                                       | 13 823%                    |

25 Los datos no mostraron diferencias significativas con los datos de la fase I previa.

### *Eficacia*

30 En 34 pacientes evaluables,  
se observaron 4 respuestas parciales (11,7%), dos de las cuales fueron respuestas completas después de la cirugía  
se observaron 3 respuestas menores, una de las cuales fue respuesta completa post cirugía a 11 estabilizaciones de  
35 la enfermedad, la mayoría de las cuales duraron 3 meses o más.  
Se observaron respuestas en varios tipos histológicos, incluyendo 2 sobre 3 osteosarcomas, en todos los sitios de  
la enfermedad, incluyendo metástasis visceral, en enfermedad avanzada y no avanzada, y en tumores refractarios y no  
refractarios a la antraciclina.

40

45

50

55

60

65



## ES 2 363 064 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. ET743 para su uso en el tratamiento del cáncer en el cuerpo humano, que comprende administrar el ET743 por infusión intravenosa a una dosis de 1500 microgramos por m de área de superficie del cuerpo, durante 24 horas, donde el cáncer es un sarcoma, conduciendo a la mejoría clínica.
- 10 2. ET743 para su uso en el tratamiento de cáncer en el cuerpo humano de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el cáncer es sarcoma de tejidos blandos.
- 15 3. ET743 para su uso en el tratamiento de cáncer en el cuerpo humano de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el cáncer es liposarcoma, leiomiomasarcoma o sarcoma sinovial.
- 20 4. ET743 para su uso en el tratamiento de cáncer en el cuerpo humano de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el cáncer es sarcoma del estroma gastrointestinal o sarcoma de huesos.
- 25 5. ET743 para su uso en el tratamiento de cáncer en el cuerpo humano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ET743 se administra en ciclos, a intervalos de 1 a 6 semanas.
- 30 6. ET743 para su uso en el tratamiento de cáncer en el cuerpo humano de acuerdo con la reivindicación 5, en el que ET743 se administra durante la primera semana de cada ciclo.
- 35 7. ET743 para su uso en el tratamiento de cáncer en el cuerpo humano de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el ET743 se administra en cada primer día de cada ciclo.
- 40 8. ET743 para su uso en el tratamiento de cáncer en el cuerpo humano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, en el que se deja que los pacientes se recuperen durante el resto del ciclo.
- 45 9. ET743 para su uso en el tratamiento de cáncer en el cuerpo humano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que el ciclo es de 3 semanas.
- 50 10. ET743 para su uso en el tratamiento de cáncer en el cuerpo humano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que el ciclo es de 4 semanas.
- 55 11. ET743 para su uso en el tratamiento de cáncer en el cuerpo humano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende administrar una dosis de 1500 microgramos por m<sup>2</sup> de área de superficie del cuerpo por infusión intravenosa durante 24 horas, dada en ciclos múltiples de 3 a 4 semana, cada uno con una administración única del fármaco el primer día de cada ciclo.
- 60 12. ET743 para su uso en el tratamiento de cáncer en el cuerpo humano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el paciente tiene cáncer avanzado y 10 metastático.
- 65 13. ET743 para su uso en el tratamiento de un cáncer en el cuerpo humano de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en el que el humano ha sido previamente tratado de cáncer con quimioterapia.
- 70 14. ET743 para su uso en el tratamiento de un cáncer en el cuerpo humano de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en el que el tratamiento incluye terapia de combinación.
- 75 15. ET743 para su uso en el tratamiento de un cáncer en el cuerpo humano de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en el que el tratamiento incluye administrar otro fármaco, seleccionado entre:
  - a) un fármaco con efecto antimetabólico;
  - b) un fármaco antimetabolito;
  - 55 c) un agente alquilante o una mostaza nitrogenada;
  - d) un fármaco que se dirige al DNA;
  - 60 e) un fármaco que se dirige a una topoisomerasa;
  - f) una hormona o un agonista o antagonista de hormona;
  - g) un fármaco que se dirige a la señal de transducción en células tumorales;
  - 65 h) un fármaco alquilante;
  - i) un fármaco que afecta de forma potencial la metástasis de tumores;

## ES 2 363 064 T3

j) una terapia génica o agentes antisentido;

k) un agente terapéutico de anticuerpos;

5 l) otro compuesto bioactivo de origen marino;

m) un análogo de esferoides;

n) un fármaco antiinflamatorio; o

10

o) un fármaco antiemético.

15 16. ET743 para su uso en el tratamiento de un cáncer en el cuerpo humano de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el otro fármaco es dexametasona.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| Régimen | Pts | Dosis | RD*  | Ciclos | Tipo de tumor       | Ttos. con<br>quimio<br>previos | Respuesta   | Tiempo de<br>progresión<br>(meses) |
|---------|-----|-------|------|--------|---------------------|--------------------------------|-------------|------------------------------------|
| 1h      | 40  | 585   | 1000 | 10     | Melanoma            | -                              | pCR         | 29+                                |
| 3h      | 32  | 1500  | 1650 | 10     | Leiomiomasarcoma    | 1                              | CR          | 12                                 |
|         |     | 1650  |      | 13+    | Estroma de colon    | 1                              | PR          | 10+                                |
|         |     |       |      |        | Sarcoma             |                                |             |                                    |
|         |     | 1650  |      | 5+     | Estroma de estómago | 1                              | MR          | 4+                                 |
|         |     |       |      |        | Sarcoma             |                                |             |                                    |
| 24h     | 52  | 1500  | 1500 | 5      | Osteosarcoma        | 4                              | PR          | 2                                  |
|         |     | 1500  |      | 12     | Liposarcoma         | 2                              | PR          | 15+                                |
|         |     | 1800  |      | 3      | Pecho               | 2                              | PR          | 3                                  |
| dx5     | 42  | 325x5 | 1625 | 6      | Leiomiomasarcoma    | 1                              | MR (27%)    | 4                                  |
|         |     | 325x5 |      | 7      | Ovario              | 7                              | MIR+fall CA | 6                                  |
|         |     |       |      |        |                     |                                | 125         |                                    |
| 72h     | 21  | 1200  | 1050 | 6      | Mesotelioma         | 1                              | MIR (41%)   | 5                                  |
|         |     | 1200  |      | 4      | Melanoma ocular     | -                              | Mixed R     | 2                                  |
| Total   |     |       |      |        |                     |                                |             |                                    |
| Pts 187 |     |       |      |        |                     |                                |             |                                    |