

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 771**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09172828 .7**  
96 Fecha de presentación: **05.09.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2177223**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2010**

54 Título: **Homoharringtonina sola o combinada con otros agentes para su utilización en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica resistente o intolerante a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571**

30 Prioridad:  
**05.09.2001 US 316967 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.06.2012**

73 Titular/es:  
**IVAX INTERNATIONAL GMBH**  
**Alpenstrasse 2**  
**8640 Rapperswil, CH**

72 Inventor/es:  
**Blanchard, Julie;**  
**Mahon, François-Xavier;**  
**Maloisel, Frederick;**  
**Robin, Jean-Pierre y**  
**Maissonneuve, Hervé**

74 Agente/Representante:  
**Curell Aguilá, Mireia**

ES 2 383 771 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

Homoharringtonina sola o combinada con otros agentes para su utilización en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica resistente o intolerante a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571.

5 La presente invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de sujetos que padecen leucemia mielógena crónica que es resistente o intolerante al tratamiento con inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, que implican tratar los sujetos con homoharringtonina sola o combinada con los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 y/u otros agentes antileucémicos.

10 La leucemia mielógena crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa que afecta aproximadamente a 4.500 nuevos casos por año en los Estados Unidos o en Europa. La supervivencia promedio de dicha enfermedad es de aproximadamente 3 años sin tratamiento. Desde la introducción de la terapia estándar por interferón alfa (INF), la supervivencia promedio de dicha leucemia alcanza aproximadamente los 7 años. Sin embargo, cuando los pacientes se vuelven resistentes al interferón, tiene lugar el progreso hacia las fases agudas. Hasta años recientes, existían únicamente unos pocos fármacos capaces de inducir una nueva remisión. [Ref 1-5] La homoharringtonina, un alcaloide aislado a partir del género *Cephalotaxus* [Ref 1, 2, 6, 7], y más recientemente el STI571, un producto sintético, son fármacos recientes que pueden provocar una nueva remisión en los pacientes resistentes a INF. 15 Además, el STI571 ha sido aprobado recientemente en los Estados Unidos como terapia principal de la LMC.

20 El STI571 se está convirtiendo en el estándar de terapia para la LMC; estudios clínicos recientes indican que se obtienen buenos resultados en pacientes con fase crónica de LMC: > 90% de respuesta hematológica completa, incluyendo 50% de respuesta citogenética. Sin embargo, se observan resultados limitados en la fase acelerada (< 40%), y se obtiene una eficacia pobre en la fase blástica (< 10% de respuesta hematológica completa), incluyendo una remisión muy fugaz. [Ref 8] Además, tras 15 meses con STI571, recientemente hemos descubierto que el riesgo real de progreso hacia la fase acelerada o la fase blástica era mayor del 30% [Ref 9] (resultados no publicados). Para superar dichas limitaciones terapéuticas, recientemente se han probado combinaciones de STI571 con la 25 terapia estándar existente basada en INF (incluyendo una nueva forma de INF, tal como PEG INF). El análisis preliminar de dichas combinaciones indica que la adición de INF o PEG INF no cambia realmente la eficacia de cada fármaco administrado individualmente [Ref 9] (resultados no publicados).

En consecuencia, existe una necesidad de métodos mejorados de tratamiento de la LMC que proporcionen una remisión a largo término. En vista de las limitaciones del STI571, existe una necesidad de terapias que proporcionen resultados mejorados en el tratamiento de la fase acelerada de la LMC y la fase blástica.

30 El artículo de Bell Beverly A et al, Medical and Pediatric Oncology, US, vol. 37, nº 2, 1 de agosto de 2001, páginas 103-107, XP009131071 describe la utilización de la homoharringtonina para pacientes que padecen leucemia mielógena aguda que son resistentes a otros agentes antileucémicos. Los pacientes participaron en el estudio dado a conocer en este documento entre 1987 y 1993. El primer inhibidor de la proteína cinasa no fue aprobado hasta 2001. El artículo de Feldman et al, Database Biosis (Online) Biosciences Information Service, Philadelphia, PA, US, 35 1992, XP002574542 & Leukemia (Basingstoke), vol. 6, nº 11, 1992, páginas 1.185-1.188 describe la utilización de la homoharringtonina para tratar la leucemia mielógena aguda en pacientes resistentes inicialmente a la citarabina. La citarabina no es un inhibidor de la proteína cinasa.

40 El artículo de O'Brien et al, Blood, vol. 86, nº 9, 1 de noviembre de 1995, páginas 3.322-3.326, XP002574544 describe la utilización de la homoharringtonina para tratar la leucemia mielógena crónica en pacientes resistentes inicialmente al interferón. El interferón no es un inhibidor de la proteína cinasa.

45 El artículo de Warrell R P JR et al, Database Biosis (Online) Biosciences Information Service, Philadelphia, PA, US, 1985 XP002574543 & Journal of Clinical Oncology, vol. 3, nº 5, 1985, páginas 617-621, describe la utilización de la homoharringtonina para tratar la leucemia linfoblástica no aguda en pacientes resistentes previamente a la quimioterapia convencional. Sin embargo, la quimioterapia no convencional no es especificada. Este artículo ha sido publicado en 1985 y en esa fecha no había sido aprobado ningún inhibidor de la proteína cinasa para la leucemia mielógena aguda.

50 El artículo de Robin Jean-Pierre et al, Blood, American Society of Hematology, US, nº 11, parte 1, 16 de noviembre de 2000, página 306A, XP009131188 describe la utilización de la homoharringtonina para tratar la leucemia mielógena crónica en pacientes resistentes inicialmente al interferón. El interferón no es un inhibidor de la proteína cinasa.

Recientemente, se ha publicado que la combinación de STI571 y homoharringtonina muestra un efecto citotóxico aditivo o sinérgico in Vitro, [Ref 10-13] que permite su uso clínico como combinación. En otro estudio preliminar, se ha indicado que la homoharringtonina muestra actividad en una línea celular mielóide estándar hecha resistente in vitro al STI571.

55 Recientemente, se ha descubierto que las células procedentes de pacientes con leucemia mielógena crónica resistente al STI571 muestran una buena sensibilidad a la homoharringtonina [14] (resultados no publicados). También se ha descubierto que los pacientes resistentes o intolerantes al STI571 muestran respuesta hematológica

a la homoharringtonina, y además dicha respuesta es a veces temporal (Robin, J. P. y otros, resultados no publicados). Dicho descubrimiento se pudo explicar por la rápida aparición de nuevos clones malignos en los que se "encontró" un mecanismo alternativo de apoptosis mediante un procedimiento de selección de mutaciones de las células leucémicas.

5 Se pueden encontrar argumentos adicionales de apoyo a la existencia de dicho mecanismo en artículos recientes que indican que los dos fármacos inducen una liberación de la inhibición de las caspasas (una señal molecular clave en el desencadenamiento de la apoptosis) de acuerdo con dos rutas alternativas:

- En primer lugar, para la homoharringtonina, independiente de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS); [Ref 15]

10 - En segundo lugar, para el STI, dependiente de las ROS; [Ref 16]

Además, la Ara-C, un cuarto agente que actualmente se combina con INF, homoharringtonina y, más recientemente, STI571, induce apoptosis de acuerdo con un mecanismo dependiente de ROS [Ref 17]. (Algunos descubrimientos indican que la citotoxicidad de interferón alfa actuaría de acuerdo con un mecanismo dependiente de ROS [Ref 18]).

15 Este hecho indica que la homoharringtonina se puede utilizar como un nuevo tratamiento de pacientes resistentes a la LMC, pero también que los métodos estándares de tratamiento que incluyen la eliminación de la terapia existente resistente y su sustitución por la nueva y supuestamente activa deben ser mejorados.

20 La presente invención se basa en el descubrimiento de que el tratamiento de la LMC utilizando la combinación de STI571 y homoharringtonina ha dado lugar a resultados mejorados de tratamiento, y de que el tratamiento con homoharringtonina da lugar a un tratamiento efectivo de la LMC resistente o intolerante al STI571. La presente invención también se basa en el descubrimiento de que el tratamiento de la LMC utilizando inicialmente STI571 y a continuación homoharringtonina en ausencia de STI571 puede dar lugar a una respuesta temporal.

25 La presente invención proporciona un nuevo procedimiento de tratamiento de los pacientes con leucemia mielógena crónica, otras enfermedades mieloproliferativas relacionadas y leucemia linfocítica aguda Ph positiva, que implica la terapia basada en homoharringtonina con el fin de sortear la resistencia primaria o secundaria y/o la intolerancia a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, y capaz de inducir o mejorar la respuesta hematológica y/o la respuesta citogenética y, finalmente, la supervivencia, con una toxicidad suave no hematológica. La homoharringtonina se combina preferentemente con uno o más otros agentes antileucémicos, incluyendo los propios inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571. En otras formas de realización, la homoharringtonina se combina simultáneamente con uno o más otros agentes antileucémicos, incluyendo los propios inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, del que se prosigue la administración. En otros aspectos, la homoharringtonina se puede combinar secuencialmente con uno o más otros agentes antileucémicos, incluyendo los propios inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, del que se prosigue la administración. En otros aspectos de estos procedimientos, la homoharringtonina se puede combinar secuencialmente por adición a terapia con inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 existente, incluyendo en pacientes que han perdido la respuesta o no han respondido a dicho agente, según las siguientes etapas (a) a (d), y opcionalmente (e): (a) los pacientes con leucemia mielógena crónica, finalmente resistentes a la terapia estándar con interferón alfa, son tratados con inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 (400 a 800 mg diarios, permanentemente) hasta obtener una respuesta citogenética completa (para pacientes *de novo*) o, por lo menos, una respuesta hematológica completa (para todas las demás fases más avanzadas); (b) en dichos pacientes parcialmente resistentes a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, el mismo no se elimina, sino que se reduce a de 300 a 400 mg diarios, en los pacientes que no han presentado o han perdido su respuesta citogenética o hematológica completa; (c) la homoharringtonina se administra por vía subcutánea y/o intravenosa o/y oral, a una dosis de 0,25 a 5 mg/m<sup>2</sup>, preferentemente a una dosis de 2,5 mg/m<sup>2</sup>, preferentemente durante 2 a 14 días por ciclo de 28 días; (d) finalmente, las dosis de homoharringtonina y/o inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 se ajustan de acuerdo con la citopenia y/o los efectos secundarios; y (e) opcionalmente, un nucleósido de administración subcutánea o intravenosa oral, sinérgico con la homoharringtonina, preferentemente citarabina, se puede añadir simultánea o secuencialmente a la homoharringtonina.

50 La presente invención se refiere a un método de tratamiento de la leucemia mielógena crónica, una afección mieloproliferativa relacionada o una leucemia linfocítica aguda positiva a Ph en un sujeto animal, que comprende:

(a) seleccionar o identificar un animal que sufre leucemia mielógena crónica o una afección mieloproliferativa relacionada y muestra resistencia o intolerancia al tratamiento con inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571; y

(b) administrar a dicho animal homoharringtonina.

55 La presente invención se refiere además a un método de tratamiento de la leucemia mielógena crónica o una afección mieloproliferativa relacionada en un sujeto animal, que comprende: (a) seleccionar o identificar un animal

que sufre leucemia mielógena crónica o una afección mieloproliferativa relacionada o leucemia linfocítica aguda positiva a Ph y muestra resistencia o intolerancia al tratamiento con inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571; y (b) administrar homoharringtonina a dicho animal en una cantidad efectiva con el fin de inhibir la proliferación de las células mieloides. En determinadas formas de realización, la homoharringtonina y los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 y/u otros agentes antileucémicos se administran combinados, más preferentemente la homoharringtonina se añade a un régimen terapéutico que comprende inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 sin interrumpir el tratamiento con inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571. En otras formas de realización, la homoharringtonina y los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 y/u otros agentes antileucémicos se administran en un tratamiento secuencial.

5  
10  
15

En una forma de realización preferida, la homoharringtonina se combina con uno o más otros agentes antileucémicos, incluyendo los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571. Preferentemente, la homoharringtonina se combina simultáneamente con uno o más otros agentes antileucémicos, incluyendo los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571. Más preferentemente, la homoharringtonina se combina simultáneamente con uno o más otros agentes antileucémicos, incluyendo los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, continuándose los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 del tratamiento previo.

En otra forma de realización preferida, la homoharringtonina se combina secuencialmente con uno o más otros agentes antileucémicos. Preferentemente, la homoharringtonina se combina secuencialmente con uno o más otros agentes antileucémicos, incluyendo los propios inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, de los que se prosigue la administración.

20  
25  
30

La presente invención también materializa un método para inhibir la proliferación de una célula mieloides hiperproliferativa, así como a un método para tratar la LMC o una afección mieloproliferativa relacionada en un sujeto animal, que comprende: a) poner en contacto dichas células con inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, o administrar a dicho animal inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571; y b) poner en contacto dichas células con homoharringtonina o administrar a dicho animal homoharringtonina. Correspondientemente, la presente invención también se refiere a un método para prevenir la resistencia a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 en un sujeto animal que padece LMC o una afección mieloproliferativa relacionada. En otras formas de realización preferidas, los procedimientos de la invención comprenden además tratar dicha célula mieloides hiperproliferativa o dicho animal con uno o más otros compuestos terapéuticos antileucémicos, preferentemente en un tratamiento secuencial. En la presente memoria se mencionan adicionalmente diversos ejemplos de compuestos adecuados. Los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 y la homoharringtonina se administran preferentemente en una cantidad efectiva con el fin de inhibir la proliferación de las células mieloides.

35

Por lo tanto, la presente invención se refiere asimismo a un método de tratamiento en el que la homoharringtonina se combina secuencialmente por adición a la terapia existente con inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, incluyendo en pacientes que han perdido la respuesta o no han respondido a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, que comprende las siguientes etapas (a) a (d), y opcionalmente (e):

- 40
- (a) administrar a los pacientes con leucemia mielógena crónica, opcionalmente resistentes a terapia estándar con interferón alfa, inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 (preferentemente a razón de 400 a 800 mg diarios, permanentemente) hasta que se obtiene una respuesta citogenética completa (preferentemente para pacientes *de novo*) o, como mínimo, una respuesta hematológica completa (preferentemente para todas las otras fases más avanzadas),
  - (b) en dichos pacientes parcialmente resistentes a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, reducir a de 300 a 400 mg diarios, pero sin eliminar el tratamiento con inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, en los pacientes que no han presentado o han perdido su respuesta citogenética o hematológica completa,
  - 45 (c) administrar homoharringtonina por vía subcutánea y/o intravenosa o/y oral, a una dosis de 0,25 a 5 mg/m<sup>2</sup>, preferentemente a una dosis de 2,5 mg/m<sup>2</sup>, preferentemente durante 2 a 14 días por ciclo de 28 días;
  - (d) ajustar la dosis de homoharringtonina y/o la dosis de inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 de acuerdo con la citopenia y/o los efectos secundarios;
  - 50 (e) opcionalmente, administrar por vía subcutánea o intravenosa un nucleósido oral sinérgico con la homoharringtonina, pudiéndose añadir dicho nucleósido oral simultánea o secuencialmente a la homoharringtonina.

En una forma de realización preferida, dicho nucleósido oral de la etapa (e) es la citarabina, pudiéndose añadir la citarabina simultánea o secuencialmente a la homoharringtonina.

55

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un método para inhibir la proliferación de una célula mieloides hiperproliferativa resistente a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, que comprende:

- a) poner en contacto la célula con inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571; y

b) poner en contacto la célula con homoharringtonina,

en la que el STI571 y la homoharringtonina se proporcionan en una cantidad efectiva con el fin de inhibir la proliferación de dicha célula mieloide.

5 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de la leucemia mielógena crónica, una afección mieloproliferativa relacionada o una leucemia linfocítica aguda positiva a Ph en un sujeto animal:

a) administrar a dicho animal, en un primer curso de tratamiento, inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, mostrando dicha LMC o afección resistencia y/o intolerancia a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571;

10 (b) administrar al animal, en un segundo curso de tratamiento, una combinación de homoharringtonina y inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 en una cantidad efectiva con el fin de inhibir la proliferación de las células mieloides.

15 La célula mieloide (hiperproliferativa) o afección mieloproliferativa se caracterizarán preferentemente como resistentes y/o intolerantes a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, es decir, a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 cuando no se combina con la homoharringtonina. Preferentemente, la eficacia de la terapia aumenta a través de los efectos sinérgicos de los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 y la homoharringtonina.

Preferentemente, la presente invención puede vencer la resistencia y/o intolerancia a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571.

20 Más preferentemente, dicho tratamiento induce una respuesta hematológica y/o una respuesta citogenética y/o supervivencia, con una toxicidad no hematológica débil.

En una forma de realización preferida, la eficacia de la terapia aumenta a través de los efectos sinérgicos de los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 y la homoharringtonina.

25 Preferentemente, los otros agentes antileucémicos son el interferón alfa y/o uno o más nucleósidos y/o un inhibidor de farnesil transferasa (FTI).

Más preferentemente, el otro agente antileucémico es el interferón alfa o el PEG interferón.

Más preferentemente, el otro agente antileucémico es un nucleósido. Más preferentemente, los nucleósidos son citarabina (Ara-C) y/o decitabina y/o troxacitabina. Más preferentemente, el nucleósido es citarabina (Ara-C).

Más preferentemente, el otro agente antileucémico es un inhibidor de farnesil transferasa (FTI).

30 Más preferentemente, los otros agentes son una combinación de interferón alfa y citarabina.

En una forma de realización preferida, el animal tratado mediante el tratamiento según la presente invención es un ser humano.

35 La presente invención también se refiere a la utilización de homoharringtonina con otro agente quimioterapéutico, particularmente los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, como una preparación combinada para su utilización simultánea, separada o secuencial, en terapia contra la LMC o para tratar una afección mieloproliferativa relacionada, ventajosamente para tratar la LMC o una afección mieloproliferativa relacionada en un animal, ventajosamente un ser humano, que muestra resistencia o intolerancia al tratamiento con inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571.

40 Tal como se ha mencionado, los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 y la homoharringtonina se pueden administrar durante el mismo curso o ciclo de tratamiento. En una forma de realización, se pueden coadministrar, opcionalmente de forma sustancialmente simultánea, opcionalmente como composición farmacéutica individual. Los métodos según la presente invención también pueden incluir la administración de inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 y la homoharringtonina a un animal, tal como un paciente humano, que no ha sido previamente tratado con inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571. Preferentemente, sin embargo, los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 y la homoharringtonina se administran a un animal que ha sido sometido a un primer curso o ciclo de terapia para el tratamiento de la afección mieloproliferativa. En aspectos relacionados, las invenciones también comprenden métodos de tratamientos en los que se lleva a cabo más de un curso de terapia. Se incluye un método de tratamiento de la LMC o una afección mieloproliferativa relacionada o una leucemia linfocítica aguda positiva a Ph en un sujeto animal, que comprende: a) administrar al animal, en un primer curso o ciclo de tratamiento, inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571; y b) administrar al animal, en un segundo curso o ciclo de tratamiento, una combinación de homoharringtonina e inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 en una cantidad efectiva con el fin de inhibir la proliferación de la célula. Generalmente, este

método será utilizado cuando dicho sujeto muestre resistencia o intolerancia al tratamiento con inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 en el primer curso o ciclo de tratamiento.

5 Dichos otros agentes antileucémicos que pueden ser utilizados en combinaciones terapéuticas según la presente invención con homoharringtonina pueden incluir interferón alfa (incluyendo interferón alfa o PEG interferón) y/o uno o más nucleósidos (incluyendo citarabina (Ara-C) y/o decitabina y/o troxacitabina) y/o un inhibidor de farnesil transferasa (FTI). En formas de realización preferentes de los métodos de tratamiento, los otros agentes son una combinación de interferón alfa y citarabina.

10 Aunque se hace referencia generalmente al STI571 que está comercializado en la actualidad como un producto farmacéutico aprobado, y para el que se obtienen resultados particularmente sorprendentes utilizando los procedimientos de la invención, debe apreciarse que la invención se aplica asimismo a otros agentes relacionados, que comprenden otros inhibidores de la proteína cinasa, más preferentemente inhibidores de la proteína cinasa tales como los inhibidores de la cinasa Bcr-Abl, o más preferentemente otros compuestos del tipo 2-fenilaminopirimidina.

15 Ventajosamente, la homoharringtonina se administra por vía subcutánea, tal como se describe en la solicitud de patente US 09/801 751. Ventajosamente, la homoharringtonina se administra en forma de sal, tal como se describe en la solicitud de patente US 09/801 751.

La presente invención se ilustra mediante las figuras siguientes:

La figura 1 es un diagrama de un ejemplo de estudios de grupo único de la adición secuencial de HHT en pacientes en un tratamiento en curso con STI571 para la fase crónica (CP), la fase acelerada (AP) o la fase blástica (BP) de la LMC, que han perdido o no han presentado una respuesta hematológica mayor.

20 La figura 2 es un gráfico del recuento de leucocitos (WBC) a lo largo del tiempo en el caso de un paciente tratado con homoharringtonina más citarabina durante un periodo de un año tras una intolerancia grave al STI571: La Roche-Sur-Yon; paciente #14, Tar. Fr., F, edad 43; fase acelerada de leucemia mielógena crónica (diagn.: > 15% periférico, resistente a INF + Ara-C, HU, BCNU, a continuación citolisis hepática grave bajo STI571). Seguimiento del recuento de leucocitos.

25 La figura 3 es un gráfico del recuento de leucocitos (WBC) a lo largo del tiempo en el caso de un paciente sucesivamente resistente a cinco fármacos, incluyendo el STI571, tratado con homoharringtonina: Paciente #15, MG, M, edad 44, tratado con homoharringtonina. Fase crónica de la LMC (Diagn.: resistente a INF 5 MU/día + Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup>/D; HU; inhibidor de farnesil transferasa (FTI); a continuación STI571 a 600 mg, a continuación 800 mg/día: fallo hematológico). Seguimiento de recuento de WBC.

30 La figura 4 es un diagrama de un estudio controlado multicentro de fase III de adición de HHT a terapia existente con STI571, en pacientes con CP de LMC que han perdido o no han presentado una respuesta citogenética completa (CGR), bajo terapia con STI571.

35 La figura 5 es un diagrama de un estudio de grupo único multicentro de fase II de la adición secuencial de HHT en pacientes con un tratamiento en curso con STI571 para la AP de la LMC, que han perdido o no han presentado una respuesta hematológica mayor.

40 El aspecto principal de la presente invención describe un nuevo procedimiento de terapia basado en el tratamiento con homoharringtonina y su combinación con inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 más, finalmente, un tercer fármaco tal como Ara-C y más, finalmente, un cuarto fármaco, tal como interferón alfa, con el fin de inducir una remisión o mejorar el nivel existente de respuesta hematológica y/o citogenética y, finalmente, la supervivencia en pacientes (particularmente humanos) con leucemia mielógena crónica, o con otra enfermedad mieloproliferativa relacionada, o con leucemia linfocítica aguda positiva a Ph, que han perdido su respuesta con inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 o no han respondido o son intolerantes a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571.

45 Además, la presente invención describe un nuevo régimen de utilización de homoharringtonina basado en la adición secuencial de homoharringtonina a tratamiento existente basado en inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 más, eventualmente, otro fármaco, tal como interferón alfa y/o Ara-C, sin detener el tratamiento existente al que el paciente es resistente, capaz de inducir una nueva remisión o mejorar el nivel existente de respuesta hematológica y/o citogenética en pacientes con leucemia mielógena crónica que no han presentado o han perdido o en los que ha decrecido el nivel de respuesta hematológica y/o citogenética a dicho tratamiento existente.

50 Además, la presente invención describe un nuevo procedimiento basado en combinaciones secuenciales de homoharringtonina sustitutivas de inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 capaces de inducir una nueva remisión en pacientes con leucemia mielógena crónica que no han presentado o han perdido la respuesta biológica y/o clínica.

Se ha descubierto que las células leucémicas de pacientes con crisis blástica de leucemia mielógena crónica que recaen tras el tratamiento con STI571 u otros inhibidores de la proteína cinasa son sensibles a la homoharringtonina: no existe resistencia cruzada entre la homoharringtonina y el STI571 u otros inhibidores de la proteína cinasa.

Además, se han seleccionado dos líneas celulares resistentes al STI571 con el fin de analizar la combinación de los dos fármacos: K562-s y LAMA84-s, dos líneas celulares humanas que exhiben la característica de leucemia mielógena crónica. El efecto de la homoharringtonina también se determinó en sus correspondientes resistentes a STI571 K562-r y LAMA84-r, respectivamente. La homoharringtonina era aparentemente aditiva, si no ligeramente antagonista en K562-s y LAMA84-s, pero, sorprendentemente, claramente sinérgica en sus correspondientes resistentes a STI571 y LAMA84-r (véase tabla II del ejemplo 2). En otras palabras, cuanto más resistente es una línea celular, más sinérgica es la adición de homoharringtonina al STI571 existente. Esta observación resulta inesperada porque habitualmente el efecto sinérgico no está relacionado con la resistencia cruzada. La consecuencia de esta observación es uno de los aspectos clave de la invención: la combinación homoharringtonina-inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 es más eficiente en pacientes resistentes a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 de lo que el paciente es sensible a dicho producto, y la eficacia será mayor si los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 se mantiene durante la administración de homoharringtonina.

Se utiliza el siguiente método terapéutico:

- pacientes con leucemia mielógena crónica resistentes o no a terapia estándar basada en interferón se tratan con inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 hasta obtener una respuesta hematológica completa;
- a continuación, los pacientes que no han presentado o han perdido su respuesta hematológica se tratan con homoharringtonina utilizando el régimen habitual (2,5 mg/m<sup>2</sup>, 5 a 7 días por ciclo de 28 días), pero, al contrario de la práctica habitual en quimioterapia, el primer fármaco al que el paciente es parcialmente resistente (inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571) no se elimina con el fin de permitir que se dé el efecto sinérgico.
- a continuación, los pacientes que no han presentado o han perdido su respuesta hematológica se pueden tratar con un tercer agente, preferentemente citarabina (Ara-C).

Este nuevo método terapéutico aditivo secuencial puede dar lugar a una elevada proporción de respuesta hematológica completa y la supervivencia promedio resultante alcanzará un periodo de tiempo nunca alcanzado antes de la presente invención.

- La expresión "afecciones celulares proliferativas" se refiere a afecciones en las que tiene lugar una proliferación celular no deseada de uno o más subconjuntos de células en un organismo multicelular, lo que provoca un daño (por ejemplo, incomodidad o disminución de la esperanza de vida) a dicho organismo multicelular. Las afecciones celulares proliferativas se pueden dar en diferentes tipos de animales y en humanos. Entre las afecciones celulares proliferativas se encuentran afecciones mieloproliferativas tales como la LMC.
- El término "efecto terapéutico" se refiere habitualmente a la inhibición, hasta cierto grado, del crecimiento de las células que provocan o contribuyen a la afección celular proliferativa. Un efecto terapéutico palia hasta cierto grado uno o más de los síntomas asociados a una afección celular proliferativa. Haciendo referencia al tratamiento de una afección mieloproliferativa, un efecto terapéutico puede incluir, sin limitarse al mismo, uno o más de los siguientes: 1) reducción en el número de células cancerosas (por ejemplo, leucemia); 2) respuesta hematológica; 3) respuesta citogenética; y/o 4) paliar hasta cierto grado uno o más de los síntomas asociados a dicha afección.

Los compuestos según la presente invención pueden ser administrados a un paciente individualmente o en una composición farmacéutica que comprende el compuesto activo y un portador o excipiente. Las formulaciones, dosificaciones y métodos de administración para los compuestos preferentes individualmente están disponibles, por ejemplo por el extendido uso comercial del STI571 y los estudios previos llevados a cabo con homoharringtonina, y los métodos de administración se pueden llevar a cabo utilizando cualquier método adecuado conocido en la técnica, o tal como se describe en los ejemplos. Sin embargo, los compuestos o composiciones farmacéuticas pueden ser administrados por vías diferentes, en diferentes formulaciones o dosificaciones, etc., incluyendo, sin limitarse a las mismas, por vía intravenosa, subcutánea, oral o tópica.

## REFERENCIAS

Algunas de las referencias siguientes han sido citadas en la presente solicitud:

1. Kantarjian, H.M., et al., Chronic myelogenous leukemia--progress at the M. D. Anderson Cancer Center over the past two decades and future directions: first Emil J Freireich Award Lecture. Clin Cancer Res, 1997. 3(12 Pt 2): p. 2723-33.
2. Kantarjian, H.M., et al., Clinical course and therapy of chronic myelogenous leukemia with interferon-alpha and chemotherapy. Hematol Oncol Clin North Am, 1998. 12 (1): p. 31-80.

3. Cortes, J.E., M. Talpaz, y H. Kantarjian, Chronic myelogenous leukemia: a review. *Am J Med*, 1996. 100(5): p. 555-70.
4. Faderl, S., H.M. Kantarjian, y M. Talpaz, Chronic myelogenous leukemia: update on biology and treatment. *Oncology (Huntingt)*, 1999. 13(2): p. 169-80; discussion 181, 184.
- 5 5. Silver, R.T., et al., An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology [see comments]. *Blood*, 1999. 94(5): p. 1517-36.
6. Grem, J.L., et al., Cephalotaxine esters: antileukemic advance or therapeutic failure? *J Natl Cancer Inst*, 1988. 80(14): p. 1095-103.
- 10 7. Slichenmyer, W.J. y D.D. Von Hoff, New, natural products in cancer chemotherapy. *J Clin Pharmacol*, 1990. 30(9): p. 770-88.
8. Novartis, Gleevec (imatinib mesylate), prescribing Information: clinical studies. Sponsor's Brochure T2001-14 90012401, 2001: p. 1.
9. Goldman, J., Personal communication. 2001.
- 15 10. Tipping, A.J., et al., Response of STI571-resistant cells to other chemotherapeutic drugs and signal transduction inhibitors. *Blood*, 2000. Suppl. 1 abstract 420.
11. Scappini, B., et al., In vitro effects of STI571-containing drug combinations on growth of Ph-positive myelogenous leukemia-derived cells. *Blood*, 2000. Suppl. 1 abstr. 425.
- 20 12. Kano, Y., et al., In vitro cytotoxic effects of a tyrosine kinase inhibitor STI571 in combination with commonly used antileukemic agents. *Blood*, 2001. 97(7): p. 1999-2007.
13. Scappini, B., et al., In vitro effects of STI571-containing drug combinations on growth of Philadelphia-Positive Myelogenous Leukemia Cells. *Cancer*, 2001. In Press.
14. Tipping, A., et al., Drug responses of STI571-resistant cells: synergism of STI571 with other chemotherapeutic drugs. *JNCI*, submitted to, 2001.
- 25 15. Cai, Z., et al., Apoptotic response to homoharringtonine in human wt p53 leukemic cells is independent of reactive oxygen species generation and implicates Bax translocation, mitochondrial cytochrome c release and caspase activation. *Leukemia*, 2001. 15(4): p. 567-74.
16. Sattler, M., et al., The BCR/ABL tyrosine kinase induces production of reactive oxygen species in hematopoietic cells. *J Biol Chem*, 2000. 275(32): p. 24273-8.
- 30 17. Iacoini, M., et al., Involvement of oxygen radicals in cytarabine-induced apoptosis in human polymorphonuclear cells. *Biochem Pharmacol*, 2001. 61(8): p. 1033-40.
18. Hellstrand, K., et al., Histamine and cytokine therapy. *Acta Oncol*, 1998. 37(4): p. 347-53.
19. Chou, T.C. y P. Talalay, Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv Enzyme Regul*, 1984. 22: p. 27-55.

**REIVINDICACIONES**

1. Homoharringtonina para su utilización en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica, un trastorno mieloproferativo relacionado o una leucemia linfocítica aguda Ph positiva en un sujeto animal que presenta resistencia o intolerancia al tratamiento con inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571.
- 5 2. Homoharringtonina para su utilización según la reivindicación 1, en la que la homoharringtonina está combinada con uno o más otros agentes antileucémicos que comprenden los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571.
3. Homoharringtonina para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que la homoharringtonina es administrada simultáneamente con uno o más otros agentes antileucémicos que comprenden los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571.
- 10 4. Homoharringtonina para su utilización según la reivindicación 3, en la que el inhibidor de la proteína cinasa diferente al STI571 es continuado desde el tratamiento previo.
5. Homoharringtonina para su utilización según la reivindicación 2, en la que la homoharringtonina es administrada secuencialmente con uno o más otros agentes antileucémicos diferentes al STI571.
- 15 6. Homoharringtonina para su utilización según la reivindicación 5, en la que la homoharringtonina es administrada secuencialmente con uno o más otros agentes antileucémicos que comprenden los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 que son continuados.
7. Homoharringtonina para su utilización según la reivindicación 6, en la que la homoharringtonina se administra secuencialmente por adición a la terapia de inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 existente, que incluye a pacientes que han perdido la respuesta o no han respondido a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, según las etapas siguientes (a) a (d), y opcionalmente (e):
- 20 (a) administrar a los pacientes con leucemia mielógena crónica, opcionalmente resistentes a terapia estándar con interferón alfa, inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, hasta que se obtiene una respuesta citogenética completa, o por lo menos una respuesta hematológica completa,
- 25 (b) en dichos pacientes parcialmente resistentes a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, reducir a de 300 a 400 mg diarios pero sin eliminar el tratamiento con los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, en los pacientes que no han presentado o han perdido su respuesta citogenética o hematológica completa,
- (c) administrar homoharringtonina subcutáneamente y/o intravenosamente y/o oralmente, a una dosis de 0,25 a 5 mg/m<sup>2</sup>,
- 30 (d) ajustar la dosis de homoharringtonina y/o la dosis de inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 de acuerdo con la citopenia y/o los efectos secundarios;
- (e) opcionalmente, administrar subcutáneamente o intravenosamente u oralmente un nucleósido sinérgico con la homoharringtonina, en la que se puede añadir dicho nucleósido oral simultánea o secuencialmente a la homoharringtonina.
- 35 8. Homoharringtonina para su utilización según la reivindicación 7, en la que dicho nucleósido oral de la etapa (e) es la citarabina, en la que se puede añadir la citarabina simultánea o secuencialmente a la homoharringtonina.
9. Preparación combinada de homoharringtonina e inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 para la utilización simultánea, separada o secuencial, destinada a inhibir la proliferación de una célula mioide hiperproliferativa resistente a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, en la que:
- 40 se ponen inicialmente en contacto las células con los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, antes de ponerse en contacto con la homoharringtonina,
- y en la que los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 y la homoharringtonina se proporcionan en una cantidad efectiva para inhibir la proliferación de dicha célula mioide.
- 45 10. Preparación combinada de homoharringtonina e inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 para la utilización simultánea, separada o secuencial, destinada al tratamiento de la leucemia mielógena crónica, un trastorno mieloproliferativo relacionado o una leucemia linfocítica aguda Ph positiva en un sujeto animal que presenta resistencia y/o intolerancia a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 tras un primer curso de tratamiento con los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571, en la que la preparación se administra al paciente en un segundo curso de tratamiento en una cantidad efectiva para inhibir la proliferación de las células
- 50 mieloides.

11. Homoharringtonina para su utilización según las reivindicaciones 1 a 6, que puede superar la resistencia y/o la intolerancia a los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571.
12. Homoharringtonina para su utilización según las reivindicaciones 1 a 6, que induce una respuesta hematológica, y/o una respuesta citogenética y/o la supervivencia, con una toxicidad no hematológica débil.
- 5 13. Homoharringtonina para su utilización según la reivindicación 2, en la que la eficacia de la misma aumenta a través de los efectos sinérgicos de los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 y la homoharringtonina.
14. Homoharringtonina para su utilización según las reivindicaciones 2 a 6, en la que los otros agentes antileucémicos son el interferón alfa y/o uno o más nucleósidos y/o un inhibidor de la farnesil transferasa (FTI).
- 10 15. Homoharringtonina para su utilización según la reivindicación 6, en la que los otros agentes antileucémicos son el interferón alfa o el PEG interferón.
16. Homoharringtonina para su utilización según la reivindicación 6, en la que los otros agentes antileucémicos son un nucleósido.
17. Homoharringtonina para su utilización según la reivindicación 14, en la que los otros agentes antileucémicos son un inhibidor de la farnesil transferasa (FTI).
- 15 18. Homoharringtonina para su utilización según la reivindicación 16, en la que los nucleósidos son la citarabina (Ara-C) y/o la decitabina y/o la troxacitabina.
19. Homoharringtonina para su utilización según la reivindicación 18, en la que un nucleósido es la citarabina (Ara-C).
- 20 20. Homoharringtonina para su utilización según la reivindicación 14, en la que los otros agentes son una combinación de interferón alfa y citarabina.
21. Homoharringtonina para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que el animal es un ser humano.
22. Homoharringtonina para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que los inhibidores de la proteína tirosina cinasa diferentes al STI571 son inhibidores de la cinasa Bcr-Abl diferentes al STI571.
- 25 23. Homoharringtonina para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que los inhibidores de la proteína cinasa diferentes al STI571 son del tipo 2-fenilaminopirimidina.