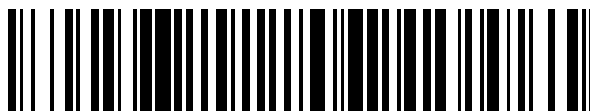


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 853**

51 Int. Cl.:

A61K 38/48 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2003 E 03768290 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 1586328**

54 Título: **Agente para mejorar la esperanza de vida en el tratamiento de una neoplasia**

30 Prioridad:

27.12.2002 JP 2002379409

07.05.2003 JP 2003129208

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

12.04.2013

73 Titular/es:

**THE CHEMO-SERO-THERAPEUTIC RESEARCH
INSTITUTE (100.0%)**

**1-6-1 Okubo, Kita-ku, Kumamoto-shi
Kumamoto 860-8568, JP**

72 Inventor/es:

**OKAJIMA, KENJI;
MATSUO, FUJIO;
SUTOH, HIROYUKI;
OGATA, YOICHI y
NAKAGAKI, TOMOHIRO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 400 853 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

Agente para mejorar la esperanza de vida en el tratamiento de una neoplasia

5 Campo técnico de la invención

La presente invención pertenece al campo de un fármaco médico. Específicamente, la presente invención se refiere a un uso novedoso de una proteína plasmática. De forma más específica, la presente invención se refiere a un medicamento para uso en la mejora del pronóstico de supervivencia en la quimioterapia de una neoplasia en órganos hematopoyéticos, en el que dicha neoplasia está acompañada por DIC, y en el que dicho medicamento comprende como principio activo principal Proteína C Activada (denominada también a partir de ahora en el presente documento "APC"). El medicamento puede aumentar también la tasa de supervivencia de los pacientes que padecen la neoplasia.

15 Antecedente de la invención

Las neoplasias aparecen como la primera de las causas de muerte en Japón y en la actualidad muestran una tendencia continuada de aumentar en su número. En el tratamiento de diversas neoplasias, que van desde tumores en sistema hematopoyético tales como leucemia a cánceres sólidos, se desea una mejora en el pronóstico para prolongar la duración de la vida.

Se han usado numerosos agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de las neoplasias. Muchos de estos agentes quimioterapéuticos se denominan agentes citotóxicos que actúan directamente matando células y dañando los ADN y ARN. Debido a que estos agentes citotóxicos ejercen su actividad citotóxica no solo en las células tumorales diana sino también en células normales, se ha diseñado la dosis en la creencia de que los efectos secundarios adversos serían sin embargo inevitables. Concretamente, lo que más diferencia la pauta terapéutica para los agentes quimioterapéuticos del resto de medicamentos es que el del tratamiento ordinario se lleva a cabo con dosis tal altas como sea posible que sean toleradas por los pacientes (dosis máxima tolerada; MTD) debido a que dosis superiores de agentes quimioterapéuticos proporcionarán una eficacia clínica más elevada.

Para los medicamentos ordinarios, una dosis mínima que proporcione eficacia terapéutica induce escasos efectos secundarios adversos desde un punto de vista clínico y por tanto, su intervalo terapéutico es amplio. Por el contrario, en el caso de agentes quimioterapéuticos, la eficacia clínica, normalmente de prolongación de la duración de la vida, se proporcionaría solo cuando se utilice una dosis que exceda la que va acompañada por efectos secundarios adversos tales como trombosis/DIC, toxicidad gastrointestinal, supresión de la médula ósea, alopecia y similares. Existen muchos casos en los que los pacientes padecen efectos secundarios adversos pero sin eficacia clínica sustancial. Además, bajo estas circunstancias no es raro que se produzcan efectos secundarios fatales.

Con el fin de resolver estos problemas, se han desarrollado novedosos agentes quimioterapéuticos, o se han diseñado de diversas maneras pautas terapéuticas con agentes quimioterapéuticos, o se ha llevado a cabo un tratamiento combinado con el fin de disminuir los efectos secundarios adversos. Sin embargo, no se ha establecido todavía un procedimiento clínicamente útil para el tratamiento, que pueda mejorar el pronóstico de supervivencia en pacientes que padecen una neoplasia (véase "Novel diagnosis and therapy for cancer", ed. por Hiroo Imura).

Se sabe que los pacientes que padecen una neoplasia tienden a originar trombosis debido a que muchas células neoplásicas tienen propiedades procoagulantes que se ven potenciadas por la administración de agentes quimioterapéuticos (véase Am. J. Hematol., vol. 72, p.43-52, 2003). Existen informes de que el 60% de pacientes que padecen neoplasias están en condiciones de hipercoagulación, véase Ann. Clin. Lab. Sci., vol. 24, p.1-5, 1994) y que el 15% de pacientes desarrolla síntomas trombóticos (véase Semin. Thromb. Hemost., vol. 18, p.373-379, 1992). Por este motivo, se han combinado agentes quimioterapéuticos con tratamientos anticoagulantes que utilizan heparina o warfarina con expectativas de elevada eficacia en el tratamiento de neoplasias (véase Haemostasis, vol. 16, p.300-320, 1986).

De hecho se ha demostrado que heparina, un anticoagulante típico, tiene un efecto prolongador de la vida estadísticamente significativo cuando se añade al tratamiento convencional de la neoplasia en diversas investigaciones clínicas retrospectivas (véanse Ann. Intern. Med., vol. 96, p. 561-565, 1982; Int. J. Colorectal. Dis., vol. 8, p.111-115, 1993; Surgery, vol. 93, p.433-438, 1983) o prospectivas (véase Cancer, vol. 74, p.38-45, 1994), sugiriéndose la utilidad de la heparina en pacientes que padecen neoplasias (véase Thromb. Haemost., vol. 80, p.10-23, 1998). Sin embargo, el efecto de la heparina es todavía insuficiente a la vista del pronóstico de supervivencia.

Entre las trombosis típicas producidas por neoplasia se encuentra la DIC (coagulación intravascular diseminada). DIC es un síndrome en el que el sistema de coagulación está continuamente activado en tanto en cuanto la hipercoagulación debida a enfermedades subyacentes tales como neoplasia y enfermedades infecciosas inducen por tanto una incidencia frecuente de trombos, principalmente en la microvasculatura, conduciendo a organopatía isquémica. DIC es una enfermedad con una letalidad extremadamente elevada. En DIC, se observa también

hemorragia, además de la trombosis, que es una consecuencia de la coagulopatía de consumo (es decir, coagulopatía debida a una disminución de los factores de coagulación y las plaquetas necesarias para la hemostasia como resultado del consumo) e hiperfibrinólisis secundaria (es decir, un aumento en la degradación de los trombos de fibrina) producida por hipercoagulación. Como tal, DIC se caracteriza porque a pesar de su tendencia extrema hacia la trombosis presenta de forma contraria hemorragias frecuentes, haciendo que el tratamiento de DIC sea complejo.

El mecanismo para que se inicie DIC puede diferir dependiendo de las enfermedades subyacentes. En el caso en el que la enfermedad subyacente sea neoplasia, las células cancerosas o las células leucémicas pueden expresar a menudo factores tisulares como estimulantes de la reacción de coagulación. En particular, cuando estas células se han destruido por el uso de agentes quimioterapéuticos, la liberación de factores tisulares desde estas células puede inducirse drásticamente para invocar de esta forma la hipercoagulación. En el caso que DIC esté producida por una neoplasia, el pronóstico de supervivencia es extremadamente malo y por tanto, se ha deseado su mejora. Por otra parte, se ha supuesto que las citoquinas inflamatorias están muy implicadas en la DIC producida por sepsia y de esta manera, se ha sugerido la utilidad de los anticoagulantes con la actividad antiinflamatoria.

Entre los anticoagulantes que se usan internacionalmente de forma amplia para el tratamiento de DIC están las heparinas (heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, sulfato de heparán). Aunque las heparinas poseen una elevada actividad anticoagulante, tienen el defecto de que tienden a inducir hemorragias. En Japón, se han usado también inhibidores sintéticos de las proteasa (FOY; FUTHAN) y anti-trombina III (ATIII) como medicamentos para DIC. Sin embargo, aunque los inhibidores sintéticos de las proteasas no muestran una tendencia a inducir hemorragias, su actividad anticoagulante es más baja que la de las heparinas. ATIII tiene el mismo defecto que las heparinas debido a que se usa normalmente de forma simultánea con las heparinas.

Estos medicamentos para DIC se han indicado para mejorar la dolencia de la hipercoagulación mediante su actividad anticoagulante. Sin embargo, no se conocen medicamentos que hayan probado mejorar notablemente el pronóstico de supervivencia de los pacientes de DIC que, sin embargo, es su objeto último, y de esta manera, se desea el desarrollo de medicamentos que puedan mejorar el pronóstico de supervivencia de los pacientes de DIC. El ensayo clínico de los medicamentos DIC homologados evalúa su eficacia clínica con la Puntuación de DIC determinada por el equipo de investigación de DIC en el Ministerio de Bienestar Social (the Welfare Ministry, Research team for specified diseases, coagulopathy, Informe de 1992, p.37-41, 1988) pero no evalúa el pronóstico de supervivencia.

Por otra parte, al contrario que la utilidad de los anticoagulantes, existen informes de que se obtuvo un efecto antitumoral administrando factores de coagulación (Factor IX Activado; Factor tisular que estimula la reacción de coagulación (Factor III) solo o en combinación con citoquinas para inducir condiciones activadas de coagulación (véase la Publicación de Patente Japonesa N° 10-501813) y se obtuvo un excelente efecto antitumoral administrando un factor que inhibe el sistema anticoagulante de la Proteína C, es decir, un sistema principal de control de la coagulación en el cuerpo vivo, solo o en combinación con otros agentes antitumorales (véase la Patente de los Estados Unidos N° 5147638).

APC circula por los vasos sanguíneos en forma de su precursor de la Proteína C (PC). Una vez que el sistema de coagulación se estimula y se forma la trombina, la trombina se une a la proteína de membrana en las células endoteliales vasculares denominadas trombomodulina (TM) para transformar PC en APC que tiene una actividad serina proteasa debida a la activación. APC sobre los fosfolípidos de la membrana celular actúa selectivamente sobre el Factor V activado y el Factor VIII activado del sistema de coagulación de la sangre para restringir la degradación e inactivación de estos factores, mostrando de esta forma una potente actividad anticoagulante (Biochemistry, vol.16, p.5824-5831, 1977; J. Biol. Chem., vol. 258, p.1914-1920, 1982). Esta actividad anticoagulante de APC puede potenciarse en presencia de la Proteína S cofactora (PS). El sistema de control de la coagulación en el que están implicados PC, TM, y PS se denomina sistema anticoagulante de la Proteína C.

Por otra parte, se piensa que APC está implicada en el fomento de la fibrinólisis por neutralización del factor inhibidor del activador del plasminógeno tisular (PAI) derivado de de las células endoteliales vasculares o de las plaquetas (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 82, p. 1121-1125, 1985; J. Biol. Chem., vol. 276, p.15567-15570, 2001) o inhibiendo la activación del factor antifibrinolítico TAFI (Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina) (Blood, vol. 88, p.2093-2100, 1996).

Además, se ha sugerido que APC tiene una actividad antiinflamatoria debido a que se ha demostrado que APC es eficaz en el modelo séptico (J. Clin. Invest., vol.79, p.918-925, 1987) y que inhibe la producción de citoquinas en leucocitos (Am. J. Physiol., p.L197-L202, 1997). Clínicamente, en un ensayo clínico a gran escala realizado por Eli Lilly en pacientes que padecían sepsia grave, se ha demostrado que la administración de una preparación de APC recombinante redujo significativamente la letalidad de los pacientes y el nivel de una citoquina IL-6 inflamatoria se redujo significativamente 1 día después de la administración del APC recombinante (N. Engl. J. Med., vol. 344, p699-709, 2001). Como resultado del análisis retrospectivo del anterior ensayo clínico, la administración de rAPC disminuyó el riesgo relativo (RR) de letalidad en un 19,4% cuando se evaluó para el total de pacientes que padecía de sepsia grave (N=1690) mientras que disminuyó el RR de letalidad en un 42% en pacientes de DIC (N=221)

producida evidentemente por sepsia, indicando que el tratamiento de DIC producida por sepsis con APC que superaba de forma importante los resultados de letalidad (Blood, vol. 98, 445, 2001). Sin embargo, para la DIC producida por enfermedades subyacentes no inflamatorias diferentes de la sepsis se desconoce por completo si APC podría mejorar el pronóstico de supervivencia

5 El documento EP-A-0 191 606 da a conocer un vector de ADN recombinante bicatenario específico que codifica un polipéptido con actividad de la proteína C humana.

10 M. F. Loretto y col., Pathology Oncology Research, 2000, vol. 6, nº 4, 301 – 312 dan a conocer la coagulación y el cáncer: implicaciones para el diagnóstico y la gestión

15 D. Joyce, y col., American Society of Hematology, 2001, vol. 98, nº. 11, parte 1, 445a, resumen 1865 dan a conocer la mejora de la coagulación intravascular diseminada en los pacientes con sepsis grave tratados con Proteína C Activada recombinante humana.

D. Joyce, y col., American Society of Hematology, 2001, vol. 98, nº 11, parte 1, 445a, resumen 1866 dan a conocer la coagulación intravascular diseminada en pacientes con sepsis grave tratados con Proteína C Activada humana recombinante.

20 **Divulgación de la invención**

Problema técnico que va a ser resuelto por la invención

25 Tal como se ha mencionado anteriormente, aunque el tratamiento de las neoplasias, normalmente agentes quimioterapéuticos, ha experimentado hoy en día un rápido progreso, los anteriores problemas no se han superado bien todavía y de esta manera, se desea un avance adicional de la eficacia terapéutica de los agentes quimioterapéuticos frente a las neoplasias.

Medios para resolver los problemas

30 En estas circunstancias, los presentes inventores han investigado con empeño con el fin de encontrar medicamentos que mejoren el pronóstico de supervivencia en el tratamiento de las neoplasias y medicamentos complementarios para la quimioterapia que mitiguen los problemas de los agentes quimioterapéuticos. Como resultado, los presentes inventores han encontrado de forma sorprendente que. (1) la APC anticoagulante, que nunca antes ningún investigador había intentado probar, tenía un efecto de mejora sobre el pronóstico de supervivencia en pacientes que padecían neoplasias que previamente habían recibido la administración de agentes quimioterapéuticos; (2) dicho efecto era significativamente mayor que el de las heparinas, un efecto de prolongación de la vida, el cual, ya había sido sugerido en pacientes que padecían neoplasias; y (3) en particular, APC mejoró significativamente la tasa de supervivencia de los pacientes de DIC producida por neoplasia. Basándose en estos hallazgos, los presentes inventores han completado la invención de la presente solicitud.

45 Concretamente, la presente invención se refiere a medicamentos para el uso en la mejora del pronóstico de supervivencia en la quimioterapia de neoplasias en órganos hematopoyéticos, acompañada por DIC que comprende como principio activo principal Proteína C Activada. En adelante, el término “neoplasia” se define como “neoplasia en órganos hematopoyéticos, en la que dicha neoplasia está acompañada por DIC” cuando la presente invención hace referencia a la misma. En particular, los medicamentos para mejorar el pronóstico de supervivencia en el tratamiento de la neoplasia de la presente invención pueden reducir eficazmente los efectos secundarios adversos inducidos por los agentes quimioterapéuticos, especialmente la trombosis, combinando los medicamentos con agentes quimioterapéuticos durante la quimioterapia de la neoplasia. En dicho caso, los medicamentos para mejorar el pronóstico de supervivencia de la presente invención se pueden usar como medicamentos complementarios de la quimioterapia contra la neoplasia basándose en la actividad de la APC para reducir los efectos secundarios adversos de los agentes quimioterapéuticos.

55 Estos hallazgos se basan en el análisis del tratamiento de DIC con APC o heparinas de los pacientes de DIC producida por neoplasia como enfermedad subyacente.

Efectos más eficaces que la técnica anterior

60 Debido a los hallazgos obtenidos por la presente invención, se puede mejorar el pronóstico de supervivencia en el tratamiento de las neoplasias y, cuando los agentes quimioterapéuticos se administran contra la neoplasia, se proporcionan medicamentos complementarios que pueden reducir los efectos secundarios adversos adicionales de los agentes quimioterapéuticos y potenciar la actividad de los agentes quimioterapéuticos para matar células tumorales lo que supone por tanto mejorar ampliamente el pronóstico de supervivencia de los pacientes. Los inventores están convencidos de que la presente invención puede ejercer dichos efectos excelentes y contribuir mucho al campo de la técnica relevante de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los resultados del análisis del tiempo de supervivencia en el total de pacientes de DIC a los que se administró una composición de APC o heparina como control.

La Fig. 2 muestra los resultados del análisis del tiempo de supervivencia en pacientes de DIC producida por neoplasia en órganos hematopoyéticos a los que se administró una composición de APC o heparina como control.

La Fig. 3 muestra el análisis del tiempo de supervivencia en pacientes que padecen neoplasia a los que se administró APC o heparina como control en el que los agentes quimioterapéuticos no se usaron de forma simultánea.

La Fig. 4 muestra el análisis del tiempo de supervivencia en pacientes que padecen neoplasia a los que se administró APC o heparina como control en el que los agentes quimioterapéuticos se usaron de forma simultánea.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Los medicamentos para uso en la mejora del pronóstico de supervivencia en la quimioterapia de neoplasias y los medicamentos complementarios de la quimioterapia contra las neoplasias de acuerdo con la presente invención se caracterizan porque comprenden como principio activo principal la APC.

En el caso en el que los medicamentos para uso en la mejora del pronóstico de supervivencia de la presente invención se usen como medicamentos complementarios de la terapia contra la neoplasia, los agentes quimioterapéuticos contra la neoplasia pueden incluir, pero no limitarse a, los agentes quimioterapéuticos comúnmente usados, por ejemplo, alcaloides vegetales tales como sulfato de vincristina, agentes alquilantes tales como ciclofosfamida, antibióticos anticancerosos tales como sulfato de daunorubicina, antimetabolitos tales como citarabina, y preparaciones de platino tales como cisplatino. También, el uso simultáneo de cualquier combinación de estos agentes quimioterapéuticos puede abarcarse por la idea técnica de la presente invención. Los medicamentos complementarios para la quimioterapia de la presente invención se pueden administrar de cualquier modo, por ejemplo, antes de o de forma simultánea con el inicio de la administración de los agentes quimioterapéuticos en las realizaciones preferidas.

La APC, como un principio activo de los medicamentos para uso en la mejora del pronóstico de supervivencia en la quimioterapia de neoplasias y los medicamentos complementarios de la quimioterapia contra neoplasias de acuerdo con la presente invención, puede prepararse mediante cualquier técnica conocida. Se puede preparar, por ejemplo, activando la PC aislada de sangre humana u obtenida mediante la técnica de recombinación genética, aislando la APC de sangre humana, o preparando directamente la APC mediante la técnica de recombinación genética. La activación de la PC en APC también se puede llevar a cabo mediante cualquier técnica conocida, por ejemplo, mediante la activación con trombina aislada de sangre humana o de bovino, o mediante la activación con una trombina recombinante.

La APC se puede preparar a partir de sangre tal como se describe a continuación. Por ejemplo, la APC se puede preparar mediante el procedimiento dado a conocer en la Patente Japonesa N° 3043558; o purificando PC a partir de plasma humano mediante cromatografía de afinidad con un anticuerpo dirigido contra PC, activando la PC purificada con trombina humana, y a continuación purificando la APC resultante mediante cromatografía catiónica (Blood, vol. 63, p.115-121, 1984); mediante el procedimiento de Kisiel, es decir, purificando la PC a partir de plasma humano mediante las etapas de absorción y elución con citrato de Ba, fraccionamiento con sulfato de amonio, cromatografía en columna de DEAE-Sephadex, cromatografía en sulfato de agarosa dextrano y electroforesis en gel de poliacrilamida, y activación de la PC purificada (J. Clin. Invest., vol. 64, p.761-769, 1979); o purificando la PC mediante cromatografía de afinidad con un anticuerpo dirigido contra PC utilizando como material de partida preparaciones del complejo del Factor IX comercialmente disponibles que contienen PC, y activando la PC purificada (J. Clin. Invest., vol. 79, p.918-925, 1987).

La APC también se puede preparar usando técnicas de recombinación genética, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos dados a conocer en la publicación de patente japonesa N° 205487/1986, la publicación de patente japonesa N° 002338/1989 o la publicación de patente japonesa N° 085084/1989.

Una vez que se ha preparado la APC tal como se ha descrito anteriormente, se puede almacenar por liofilización junto con un agente estabilizante adecuado con el fin de mantener la actividad de la APC al máximo. De acuerdo con la presente invención, la APC como principio activo se puede combinar con los rellenos conocidos adecuado mediante los procedimientos conocidos en la técnica para preparar "los medicamentos para mejorar el pronóstico de supervivencia en la quimioterapia de la neoplasia" y "los medicamentos complementarios de la quimioterapia contra la neoplasia" de la presente invención. Una dosis de medicamentos de la presente invención que comprenda APC como principio activo puede variar dependiendo de diversos factores tales como la edad y las dolencias de los pacientes pero está, preferiblemente, en un intervalo de entre 50 a 3000 unidades/kg/día, por ejemplo, que puede administrarse de forma continua durante 3 a 6 días. Una unidad de actividad de la APC se define como una cantidad de actividad contenida en 1 ml de una muestra que pueden prolongar dos veces el tiempo de tromboplastina parcial

activada (APTT) cuando se mezclan conjuntamente cantidades equivalentes de plasma normal y una muestra que contiene APC que se va a medir.

5 La presente invención se explica con más detalle por medio de los siguientes Ejemplos pero no deben tomarse como limitante de la presente solicitud.

10 La APC derivada de sangre que se va a utilizar en estos Ejemplos ha demostrado su seguridad mediante una prueba de administración de una dosis única intravenosa en ratones y perros, una prueba de administración intravenosa repetida en ratones, perros y cachorros de perro, una prueba de reproducción en ratones, una prueba de irritación tópica, una prueba farmacológica general (efecto sobre los sistemas respiratorio y circulatorio utilizando beagles), y una prueba de inactivación vírica.

Ejemplo 1

15 Eficacia de la APC en la tasa de supervivencia en DIC producida tanto por neoplasia como por enfermedades infecciosas.

20 Con el fin de investigar la eficacia y la seguridad de la APC sobre la DIC producida por leucemia y la DIC producida por enfermedades infecciosas como una complicación de enfermedades internas, se llevó a cabo un ensayo doble ciego en fase III con heparina como control (Int. J. Hematol., vol. 75, p.540-547, 2002). La dosis y ruta de administración para cada una de las preparaciones fueron (1) 300 unidades/kg/día durante 6 días de APC (código del ensayo clínico N° CTC111), y (2) 8 unidades/kg/h durante 6 días de heparina. La dosis de heparina, 8 unidades/kg/h, es una dosis normalizada para el tratamiento de DIC. La tasa de supervivencia de hasta un mes después de la finalización de la administración de las preparaciones fue de 79,6% (39/49) para la APC y 60,0% (33/55) para la heparina, indicando un 19,6% de diferencia entre los dos grupos (véase la Tabla 1). Tal como se muestra en la Fig. 1, como resultado del análisis del tiempo de supervivencia, una prueba a escala logarítmica proporcionó una P=0,045 (bilateral) que indicaba un pronóstico de supervivencia superior para la administración de la APC en comparación con la heparina como control.

30 Tabla 1: Resultado del análisis del pronóstico de supervivencia (totalidad de pacientes de DIC)

	Supervivencia	Muerte	Total	Diferencia de tasa de supervivencia
APC	39 (79,6%)	10 (20,4%)	49	19,6%
Heparina	33 (60,0%)	22 (40,0%)	55	

Ejemplo 2

35 Eficacia de APC en la tasa de supervivencia de DIC producida por neoplasia en órganos hematopoyéticos

40 Para los resultados del ensayo clínico anterior, se evaluó una tasa de supervivencia después de un mes de la finalización de la administración de las preparaciones para cada una de las enfermedades subyacentes de DIC. Se demostró que la administración de APC mejoró en gran medida la tasa de supervivencia para DIC producida por neoplasia en órganos hematopoyéticos. De forma específica, la tasa de supervivencia después de un mes de la finalización de la administración de las preparaciones fue de 84,8% (28/33) para la administración de la APC mientras que fue del 61,1% (22/36) para la administración de heparina (véase la Tabla 2). Como resultado del análisis del tiempo de supervivencia el ensayo a escala logarítmica proporcionó una P=0,034 (bilateral) que indicaba un pronóstico de supervivencia superior en la administración de la ACP en comparación con heparina como control (véase la Fig. 2).

Tabla 2: Resultados de análisis del pronóstico de supervivencia (DIC producida por neoplasia en órganos hematopoyéticos)

	Supervivencia	Muerte	Total	Diferencia de tasa de supervivencia
APC	28 (84,8%)	5 (15,2%)	33	23,7%
Heparina	22 (61,1%)	14 (38,9%)	36	

50 **Ejemplo 3**

Efecto del uso simultáneo de agentes quimioterapéuticos en pacientes que padecen neoplasias que incluyen cáncer sólido que ha recibido la administración de APC.

55 Para los resultados del anterior ensayo clínico, se evaluó una tasa de supervivencia después de un mes de la finalización de la administración de las preparaciones para cada una de las enfermedades subyacentes de DIC. Se demostró que la administración de la APC mejoró la tasa de supervivencia en los pacientes de DIC que padecían

neoplasias que incluían cáncer sólido. De forma específica, la tasa de supervivencia de hasta un mes después de la finalización de las preparaciones fue del 77,5% (31/40) para la administración de la APC mientras que fue del 54,2% (26/48) para la administración de heparina.

5 Para los pacientes de DIC que padecían neoplasia, se comparó el efecto de la APC con el de la heparina como un control con y sin uso simultáneo de agentes quimioterapéuticos. Se demostró que la administración de APC podría suponer un exceso menor de letalidad con el uso simultáneo de agentes quimioterapéuticos.

10 Específicamente, sin el uso simultáneo de agentes quimioterapéuticos la tasa de supervivencia de hasta un mes después de la finalización de la administración de las preparaciones fue del 52,6% (10/19) para la administración de la APC mientras que fue del 38,1% (8/21) para la administración de heparina (véase la Tabla 3). Como resultado del análisis del tiempo de supervivencia, el ensayo a escala logarítmica no indicó diferencias significativas entre los dos grupos (P=0,419 (bilateral); véase la Fig. 3). Por el contrario, cuando se usaron de forma simultánea agentes quimioterapéuticos, la tasa de supervivencia de hasta un mes después de la finalización de la administración de las preparaciones fue del 100% (21/21) para la administración de la APC mientras que fue del 66,7% (18/27) para la administración de heparina (véase la tabla 3). Como resultado del análisis del tiempo de supervivencia, la administración de APC mejoró el pronóstico de supervivencia a una tasa significativamente mayor que la de la administración de heparina (ensayo a escala logarítmica; P=0,004 (bilateral); véase la Fig. 4).

20 Tabla 3: Resultados del análisis del pronóstico de supervivencia (efecto del uso simultáneo de agentes quimioterapéuticos)

Sin uso simultáneo de agentes quimioterapéuticos		Con uso simultáneo de agentes quimioterapéuticos	
APC	Heparina	APC	Heparina
10/19 (52,6%)	8/21 (38,1%)	21/21 (100%)	(18/27 (66,7%))

Ejemplo 4

25 Efecto de la administración de APC durante el tratamiento trombótico en pacientes que padecen de neoplasia con uso simultáneo de agentes quimioterapéuticos.

30 Se sabe que los marcadores sensibles del sistema de coagulación/fibrinólisis, es decir, el dímero D, TAT (complejo trombina-antitrombina), ensayo FM y PIC (complejo inhibidor plasmina-plasmina), son útiles para el diagnóstico o la evaluación de la eficacia terapéutica de la trombosis tal como la trombosis venosa profunda (DVT) o embolismo pulmonar (PE) (Blood Coagul. Fibrinolysis, vol.11, p.371-377, 2000). Estos cuatro marcadores se puntuaron tal como se ha representado gráficamente en la Tabla 4. Se comparó la puntuación total de estos marcadores entre exactamente antes de la administración de las preparaciones y exactamente después de la finalización de la administración y se clasificó en cuatro (“Mejora extrema”: mejora en 2 o más en la puntuación; “Mejora”: mejora en 1 en la puntuación; “Sin cambios”: sin cambio en la puntuación; y “Empeoramiento”: empeoramiento en 1 o más en la puntuación) (esta evaluación se denominó evaluación comprensiva del ensayo FM, etc.) para comparar el efecto del uso simultáneo de agentes quimioterapéuticos en el tratamiento trombótico en pacientes que padecen neoplasia entre las administraciones de APC y heparina. A este respecto, se consideró “Mejora extrema” como eficaz mientras que “Mejora”, “Sin cambio” y “Empeoramiento” se consideraron como no eficaces.

40

Tabla 4: Criterios para la evaluación comprensiva del ensayo FM, etc.

Marcadores	Puntuación		
	0	1	2
Ensayo FM	-	+	++, +++
Dímero D (ng/ml)	< 1000	1000-4000	≥ 4000
TAT (ng/ml)	< 8	8-20	≥ 20
PIC (µg/ml)	< 2	2-5	≥ 5

45 De la misma manera que en el Ejemplo 3, se comparó el efecto de evitar la formación del trombo entre las administraciones de APC y heparina en pacientes de DIC en los que la enfermedad subyacente es neoplasia utilizando la evaluación comprensiva del ensayo FM, etc. En la Tabla 5 se muestran los resultados. Sin el uso simultáneo de agentes quimioterapéuticos, la diferencia en la eficacia entre las administraciones de APC y heparina fue del 12,7% mientras que con el uso simultáneo de agentes quimioterapéuticos fue del 23,4%. Aunque no se mostraron diferencias estadísticamente significativas, la administración de APC presentó una eficacia mayor (antitrombótica) que la de heparina, especialmente cuando se usaron de forma simultánea agentes quimioterapéuticos.

50

Tabla 5: Efectos del uso simultáneo de agentes quimioterapéuticos sobre la evaluación comprehensiva del ensayo FM, etc.

Eficacia sin uso simultáneo de agentes quimioterapéuticos		Eficacia con uso simultáneo de agentes quimioterapéuticos	
APC	Heparina	APC	Heparina
10/18 (55,6%)	9/21 (42,9%)	13/21 (61,9%)	10/26 (38,5%)
P=0,5278		P=0,1968	

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento para el uso en la mejora del pronóstico de supervivencia en la quimioterapia de la neoplasia en órganos hematopoyéticos, en el que dicha neoplasia está acompañada por DIC, y en el que dicho medicamento comprende un principio activo principal de Proteína C Activada.
- 5
2. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho medicamento puede reducir la formación del trombo inducida por agentes quimioterapéuticos.
- 10
3. Uso de la Proteína C Activada para la preparación de un medicamento para mejorar el pronóstico de supervivencia en la quimioterapia de la neoplasia en órganos hematopoyéticos, en el que dicha neoplasia está acompañada por DIC, y en el que dicho medicamento comprende la Proteína C Activada como principio activo principal
- 15
4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho medicamento puede reducir la formación del trombo inducida por agentes quimioterapéuticos

Fig. 1

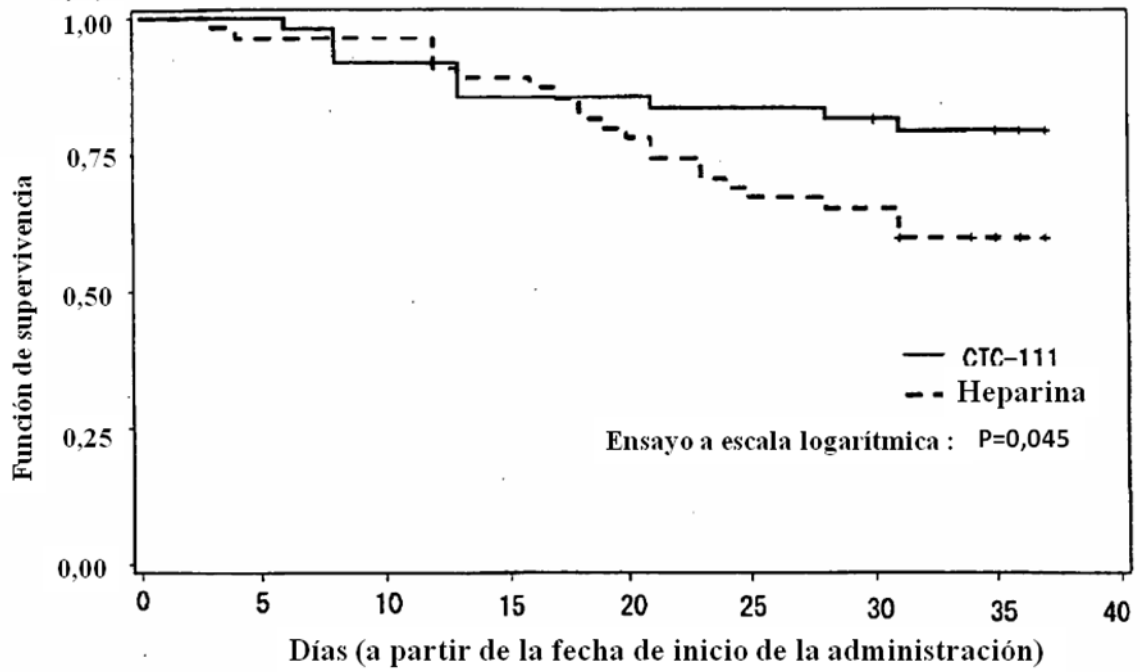


Fig. 2

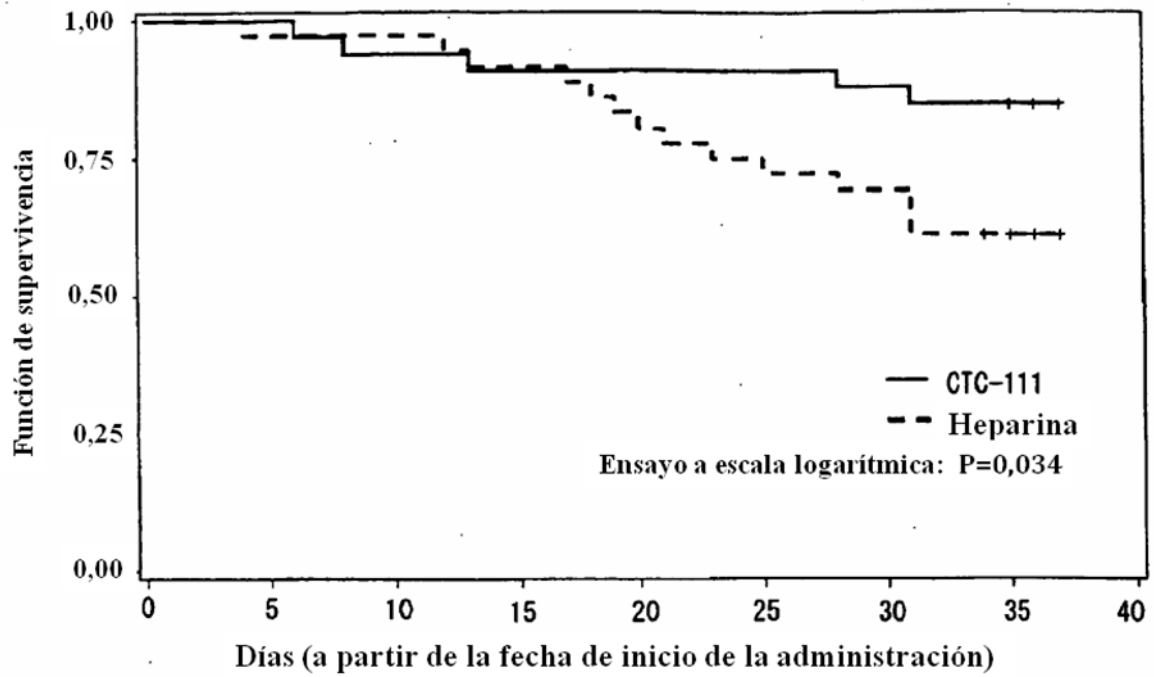


Fig. 3

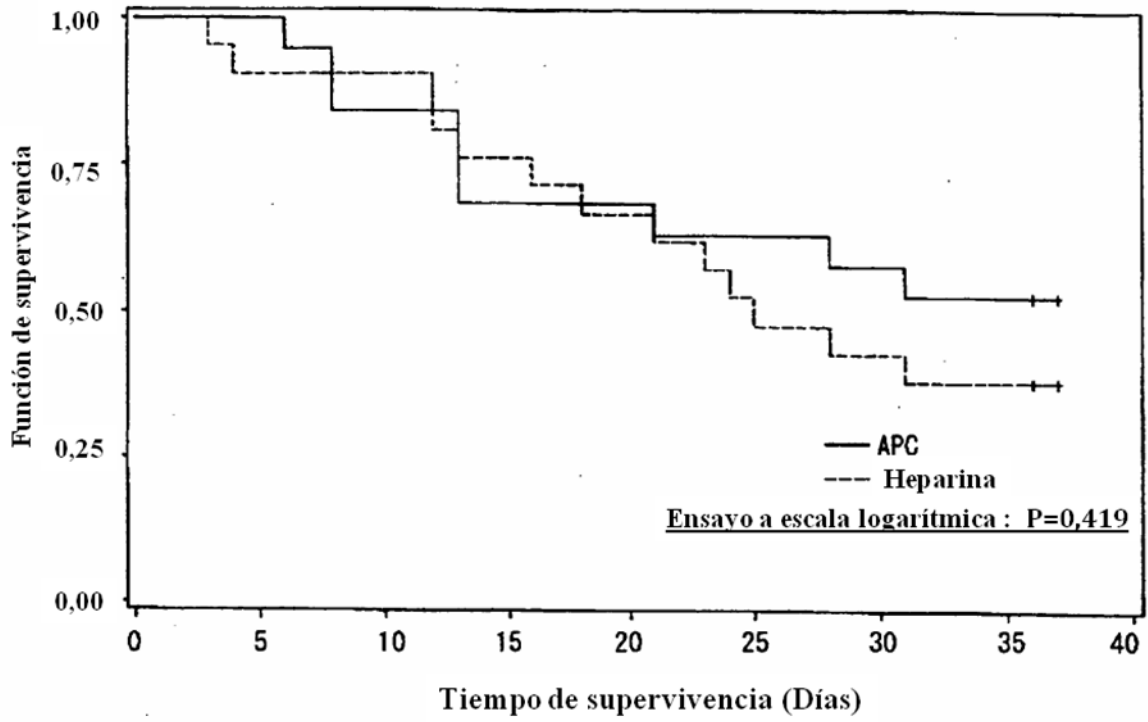


Fig. 4

