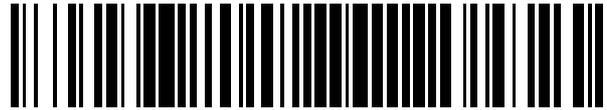


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 537**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2009 E 09704256 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2237783**

54 Título: **Método para optimizar con imatinib el tratamiento de enfermedades proliferativas mediadas por el receptor kit de tirosina quinasa**

30 Prioridad:

23.01.2008 US 22945 P

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

13.01.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**WANG, YANFENG y
WEHRLE, ELISABETH**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 526 537 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).

DESCRIPCION

Método para optimizar con imatinib el tratamiento de enfermedades proliferativas mediadas por el receptor kit de tirosina quinasa.

5 La presente invención se refiere a imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de enfermedades proliferativas en pacientes humanos mediadas por el receptor KIT de tirosina quinasa, en particular tumores del estromal gastrointestinal (GIST).

10 Los GIST son sarcomas viscerales no comunes que surgen predominantemente en el tracto gastrointestinal. Los GIST son el subtipo más común de sarcomas GI, los cuales también incluyen leiomiomas, liposarcomas y otros subtipos histológicos más raros. Se ha indicado que los GIST representan aproximadamente el 3% de todos los tumores malignos. Los GIST son mayormente comunes en el estómago (60 a 70%), seguido por el intestino delgado (20-30%).

15 Recientes avances en análisis moleculares e inmunohistoquímicos de los GIST han identificado que las células de GIST son positivas para CD117, un antígeno de la superficie de las células localizado en el dominio extracelular del receptor KIT transmembránico de tirosina quinasa, en la proteína del c-KIT protooncogénico y en el receptor para el factor de células madre. Tras unirse a su ligando, el factor de células madre, el KIT forma un dímero que es autofosforilado y activa cascadas de señalización que conducen al crecimiento de las células. Son ya conocidas las mutaciones que conducen a una forma activada de KIT, especialmente formas que son activadas independientemente de su ligando, y se cree que las mismas juegan un papel en ciertas enfermedades proliferativas, tales como enfermedades de células cebadas, como la mastocitosis, en particular mastocitosis sistémica, leucemia mielógena aguda, GIST, linfoma sinonasal de células T/NK, seminomas y disgerminomas. Se ha propuesto la hipótesis de que prácticamente todas las mutaciones de c-KIT que se convierten en un GIST maligno constituyen el factor de activación de esta enfermedad, resultando en la activación constitutiva de KIT asociada con la vía de transducción de señal para la división celular y crecimiento del tumor. La sobre-expresión de KIT se determina por inmunohistoquímica, la cual se lleva a cabo según una práctica estándar.

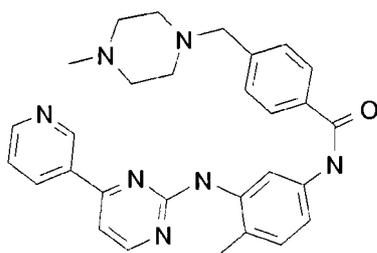
25 Peng Bin et al., Clinical Pharmacokinetics, 44(9), 2005, 879-894, describe la farmacocinética clínica de imatinib. Un método para determinar imatinib en plasma humano empleando extracción en fase sólida-cromatografía líquida se describe en Widmer et al, Journal of Chromatography, 803 (2004), 285-292. En esta referencia se dice que el método allí descrito ha sido utilizado en un estudio clínico que implica a imatinib. Peng et al, Journal of Clinical Oncology, vol. 22 (5), 2004, 935-942, describen la farmacocinética & farmacodinámica de imatinib en un experimento en fase I con pacientes con leucemia mieloide crónica. Picard et al, Blood, 2007, vol. 109, No. 8, 3496-3499, exponen la asociación de niveles valle de imatinib en plasma con respuestas citogenéticas y moleculares a imatinib en dosis estándar en leucemia mieloide crónica.

35 La presente invención describe un método para reducir al mínimo o evitar los eventos de tolerabilidad, falta de eficacia y riesgo de recaída en pacientes humanos que padecen de una enfermedad proliferativa mediada por el receptor KIT de tirosina quinasa. La invención está basada en el hallazgo de que el tratamiento de una enfermedad proliferativa, que es mediada por el receptor KIT de tirosina quinasa, que comprende la administración de un inhibidor de KIT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que padece de dicha enfermedad proliferativa puede ser optimizado mediante el ajuste de la dosis del inhibidor de KIT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo aplicado a un paciente individual de tal manera que se consigue un nivel valle mínimo específico en plasma (C_{min}) del inhibidor de KIT en cada paciente individual. Se comprobó que un ajuste individual para cada paciente suele ser requerido a la vista de la alta intervariabilidad en los pacientes de los valores C_{min} después de la administración del inhibidor de KIT a cada paciente.

45 La expresión "enfermedad proliferativa mediada por el receptor KIT de tirosina quinasa" tal y como aquí se emplea incluiría enfermedades de células cebadas, tales como leucemia de células cebadas y mastocitosis sistémica, leucemia mielógena aguda (AML), GIST, seminomas, disgerminomas y melanoma metastático. La expresión "enfermedad proliferativa mediada por el receptor KIT de tirosina quinasa" significa especialmente la enfermedad proliferativa de mastocitosis sistémica, en particular mastocitosis sistémica agresiva y GIST, más concretamente GIST.

50 El término "inhibidor de KIT" tal y como aquí se emplea significa un compuesto terapéuticamente activo tal como una pequeña molécula orgánica o un anticuerpo, que inhibe la actividad del receptor KIT de tirosina quinasa, más específicamente KIT de tipo silvestre y ciertas mutaciones de KIT como se definen más abajo. Con preferencia, el inhibidor de KIT inhibe preferentemente mutaciones de activación que hospedan KIT.

El inhibidor de KIT empleado en la presente invención es imatinib, que tiene la estructura de fórmula (I),



(I)

de aquí en adelante "Compuesto (I)", o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Imatinib es un inhibidor de
 5 tirosina quinasa que inhibe selectivamente KIT de tipo silvestre y ciertas mutaciones de KIT. En febrero de 2002, la
 sal mesilato de N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina (Imatinib
 mesilato, STI571, Glivec®) fue aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con GIST maligno no
 resectable y/o metastático positivo con CD117.

Mutaciones que conducen a una forma activada de KIT tal como se refieren aquí incluyen, pero no de forma
 10 limitativa, D816F, D816H, D816N, D816Y, D816V, K642E, Y823D, Del 550-558, Del 557-561, N822K, V654A,
 N822H, Del 550-558 + V654A, Del 557-561 + V654A, Ins503AY, V560G, 558NP, Del 557-558, Del VV559-560,
 F522C, Del 579, R634W, K642E, T801I, C809G, D820Y, N822K, N822H, Y823D, Y823C y T670I.

La presente invención proporciona por primera vez un programa de tratamiento individualizado para pacientes
 individuales que padecen de una enfermedad proliferativa mediada por el receptor KIT de tirosina quinasa basado
 en un umbral C_{min} más bajo que se demostró estaba correlacionado con un mayor grado de respuesta global (OR)
 y un tiempo incrementado a la progresión (TTP).

15 La presente invención proporciona Imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el
 tratamiento de GIST, en donde

(a) se administra una cantidad fija predeterminada de Imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a
 un paciente humano que padece de GIST,

(b) se recoge al menos una muestra de sangre de dicho paciente dentro de los primeros 12 meses de tratamiento,

20 (c) se determina el nivel valle en plasma (C_{min}) de Imatinib, y

(d) se administra la dosis de Imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de tal manera que se
 consiga un C_{min} de al menos 1100 ng/ml aproximadamente de Imatinib, en donde el paciente tiene un C_{min} menor
 de 1100 ng/ml de Imatinib después de la administración de la cantidad predeterminada de Imatinib o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 También se proporciona el referido uso en donde el paciente es un paciente GIST con mutaciones de KIT en Exon
 11.

También se proporciona el referido uso en donde en la etapa (a) se administra por vía oral una dosis diaria
 comprendida entre 200 y 800 mg aproximadamente de la sal monomesilato de Imatinib.

30 También se proporciona el referido uso en donde en la etapa (a) se administra por vía oral una dosis diaria de 400
 mg aproximadamente de la sal monomesilato de Imatinib.

También se proporciona el referido uso en donde se recoge al menos una muestra de sangre dentro de los tres
 primeros meses de tratamiento.

También se proporciona el referido uso en donde se recoge al menos una muestra de sangre dentro de los primeros
 30 días de tratamiento.

35 La expresión "enfermedad mediada por el receptor KIT de tirosina quinasa" tal como aquí se emplea significa una
 enfermedad en donde el KIT se activa por mutaciones u otros mecanismos moleculares o se sobre-expresa, en
 particular a GIST y mastocitosis sistémica, más preferentemente GIST.

40 En particular, se comprobó que los pacientes que padecen de GIST que tienen niveles de Imatinib de 2050 ng/ml
 aproximadamente, más específicamente niveles de Imatinib por debajo de 1100 ng/ml aproximadamente, muestran
 un grado OR más bajo y un TTP más corto que los pacientes por encima de dicho umbral.

Como se ha mencionado anteriormente, el GIST pertenece al grupo de enfermedades mediadas por el receptor KIT de tirosina quinasa. Los resultados obtenidos con la población de pacientes GIST aquí descritos pueden ser transferidos directamente al grupo entero de enfermedades mediadas por el receptor KIT de tirosina quinasa.

5 El término "método de tratamiento" tal y como aquí se emplea se refiere también a un método de prevención de las enfermedades aquí mencionadas, es decir, la administración profiláctica de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de KIT a pacientes sanos para prevenir el desarrollo de las enfermedades aquí mencionadas.

10 Los términos "ajustar la dosis" y "se ajusta la dosis de..." tal y como aquí se emplean indican preferentemente que la dosis referida o bien se incrementa o bien se disminuye. En un sentido más amplio de la invención, los términos "ajustar la dosis" y "se ajusta la dosis de..." abarcan una situación en donde la dosis permanece inalterada.

Por tanto, la presente invención describe un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa mediada por el receptor KIT de tirosina quinasa, en un paciente humano, que comprende las etapas de

15 (a) administrar una cantidad fija predeterminada de Imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo una dosis diaria oral de 400 mg o 600 mg de la sal monomesilato de Imatinib al paciente humano que padece dicha enfermedad,

(b) recoger al menos una muestra de sangre de dicho paciente, por ejemplo dentro de los primeros 12 meses de tratamiento, por ejemplo dentro de los primeros 30 días,

(c) determinar el Cmin de Imatinib, y

20 (d) ajustar la dosis de Imatinib o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de tal manera que se consiga en dicho paciente un Cmin de al menos 1100 ng/ml, preferentemente un Cmin comprendido entre 1100 y 2500 ng/ml aproximadamente de Imatinib.

25 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa mediada por el receptor KIT de tirosina quinasa en un paciente humano, en donde la dosis de Imatinib o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se ajusta de tal manera que se mantenga en dicho paciente un Cmin de al menos 1100 ng/ml, especialmente entre 1100 y 2500 ng/ml aproximadamente, con preferencia un Cmin entre 2050 y 2500 ng/ml aproximadamente de Imatinib.

Más concretamente, se describe un método de tratamiento de GIST en un paciente humano que comprende las etapas de

30 (a) administrar una cantidad fija predeterminada de Imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente humano de GIST necesitado de dicho tratamiento,

(b) recoger al menos una muestra de sangre de dicho paciente, por ejemplo dentro de los primeros 12 meses, especialmente dentro de los primeros tres meses, más especialmente dentro de los primeros 30 días, de tratamiento,

(c) determinar el nivel valle en plasma (Cmin) de Imatinib, y

35 (d) ajustar la dosis de Imatinib o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de tal manera que se consiga en dicho paciente un Cmin de al menos 1100 ng/ml, especialmente entre 1100 y 2500 ng/ml aproximadamente, con preferencia un Cmin entre 2050 y 2500 ng/ml aproximadamente, de Imatinib.

En una modalidad de la presente descripción, la cantidad fija predeterminada aquí referida en la etapa (a) representa una cantidad terapéuticamente eficaz.

40 En toda la presente invención, en la etapa (a) se emplea preferentemente la sal monomesilato de Imatinib, por ejemplo en una dosis diaria oral comprendida entre 200 y 800 mg aproximadamente, con preferencia en una dosis diaria de 400 o 600 mg aproximadamente.

45 Otro aspecto importante de la presente invención es el uso de Imatinib o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial mesilato de Imatinib, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de GIST, en donde la dosis de la sal farmacéuticamente aceptable se ajusta de tal manera que se mantenga en dicho paciente un Cmin de al menos 1100 ng/ml, especialmente entre 1100 y 2500 ng/ml aproximadamente, con preferencia un Cmin entre 2050 y 2500 ng/ml aproximadamente, de Imatinib.

La presente invención es en particular beneficiosa para pacientes con GIST que procede de la mutación KIT en Exon 11. Para esta última sub-población el valor OOR fue de 67% para pacientes con un Cmin por debajo de 1100 ng/ml en comparación con 100% para pacientes con un Cmin por encima de 1100 ng/ml.

5 El compuesto de fórmula I se describe específicamente en la solicitud de Patente US 5.521.184, en particular en el ejemplo 21. Imatinib también puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en WO03/066613.

Para los fines de la presente invención Imatinib se aplica preferentemente en forma de su sal mono-mesilato. El mono-mesilato de Imatinib también puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en US 6.894.051. También se describen allí los correspondientes polimorfos, por ejemplo modificaciones cristalinas.

10 En la etapa (a) del método descrito anteriormente, se administra por vía oral una dosis diaria comprendida entre 200 y 800 mg aproximadamente, por ejemplo 400 mg, de la sal mono-mesilato de Imatinib. El mono-mesilato de Imatinib puede administrarse en formas de dosificación como se describe en US 5.521.1984, US 6.894.051, US 2005-0267125 o WO2006/121941.

15 La recogida de una muestra de sangre de los pacientes requerida bajo los métodos aquí descritos puede efectuarse mediante procedimientos estándar del estado de la técnica. Un procedimiento adecuado para la determinación del nivel valle en plasma Cmin de Imatinib y N-[5-[4-(4-piperazinometil)-benzoilamido]-2-metilfenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina fue descrito por R. Bakhtiar R et al. en J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2002 Mar 5; 768(2):325-40.

Breve descripción de las figuras

20 La figura 1 muestra la distribución valle de Imatinib del estudio descrito en el ejemplo 1 (datos combinados de 400 mg y 600 mg).

Ejemplo 1: Farmacocinética de Imatinib (PK) y su correlación con la respuesta clínica en pacientes con tumor del estromal gastrointestinal no resectable/metastático (GIST)

25 FINALIDAD: En el Estudio en Fase II aleatorizado (B2222), 147 pacientes con GIST no resectable/metastático fueron distribuidos al azar 1:1 para recibir Imatinib (IM) a 400 vs 600 mg al día. El cincuenta y dos (52%) por ciento de los pacientes tenían un pronóstico de vida para > 5 años, independientemente del nivel de dosis inicial. Se registró la farmacocinética (PK) de Imatinib (IM) y la relación entre los niveles de IM y la respuesta clínica.

30 METODOS: los niveles en plasma de IM fueron analizados en un subconjunto de pacientes (n=73) para quienes estaban disponibles datos de PK en el día 1 y en estado de régimen constante (día 29) (n=34 y 39 para 400 y 600 mg/día, respectivamente). El efecto de los parámetros demográficos y de química en sangre en los pacientes sobre la PK de IM fue evaluado empleando una aproximación de PK de la población. Se exploró una relación entre la exposición al plasma de IM y el resultado clínico agrupando pacientes en cuartiles de acuerdo con los niveles valle de IM (Cmin). Los parámetros del resultado clínico evaluados incluyeron respuestas objetivas globales (OOR=CR+PR+SD), tiempo hasta la progresión (TTP) y mutaciones de KIT.

35 RESULTADOS: los análisis de PK de la población mostraron que la edad de los pacientes, sexo y BW tenían poco efecto sobre el aclaramiento o depuración de Imatinib, mientras que los recuentos de albúmina y WBC en plasma en la línea de referencia fueron identificados como covariables significantes. Los pacientes con un mayor nivel de albúmina o recuentos más bajos de WBC en la línea de referencia parecieron tener un mayor aclaramiento para IM. Los resultados clínicos parecieron estar correlacionados con una exposición valle a IM. El valor OOR fue conseguido por 12 de 18 (67%) pacientes en Q1 (Cmin <1110 ng/ml) en comparación con 29 de 36 (81%) y 16 de 19 (84%) en Q2-Q3 (≥ 1110 -<2040 ng/ml) y Q4 (≥ 2040 ng/ml), respectivamente (p= 0,177 para Q1 vs Q2-Q4). El valor TTP medio fue de 11,3 meses para pacientes en Q1 y por encima de 30 meses para Q2-Q4 (p=0,0029). En pacientes con mutaciones de KIT en Exon 11 (n=39), el valor OOR fue de 67% para Q1 v 100% para Q2-Q4 (p=0,009). La mutación de KIT en Exon 9 fue encontrada en solo 12 pacientes con datos de Cmin, limitando el poder de cualesquiera análisis co-relativos en este subconjunto. El valor AUC en plasma de IM, la concentración pico y el valor Cmin estuvieron altamente correlacionados con Cmin de IM que tiene la mejor correlación con la respuesta.

45

CONCLUSION: IM demostró una buena absorción por vía oral pero una variabilidad entre los pacientes en la exposición a IM. Los pacientes con los niveles valle de IM más bajos (<1100 ng/ml) mostraron un valor OOR más bajo y un valor TTP más corto.

REIVINDICACIONES

1. Imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de GIST, en donde
 - (a) se administra una cantidad fija predeterminada de Imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente humano que padece de GIST,
 - (b) se recoge al menos una muestra de sangre de dicho paciente dentro de los primeros 12 meses de tratamiento,
 - (c) se determina el nivel valle en plasma (C_{min}) de Imatinib, y
 - (d) se administra la dosis de Imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de tal manera que se consiga un C_{min} de al menos 1100 ng/ml aproximadamente de Imatinib, en donde el paciente tiene un C_{min} menor de 1100 ng/ml de Imatinib después de la administración de la cantidad predeterminada de Imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, en donde el paciente es un paciente GIST con mutaciones de KIT en Exon 11.
3. Imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde en la etapa (a) se administra por vía oral una dosis diaria comprendida entre 200 y 800 mg aproximadamente de la sal monomesilato de Imatinib.
4. Imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde en la etapa (a) se administra por vía oral una dosis diaria de 400 mg aproximadamente de la sal monomesilato de Imatinib.
5. Imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la al menos una muestra de sangre se recoge dentro de los primeros tres meses de tratamiento.
6. Imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la al menos una muestra de sangre se recoge dentro de los primeros 30 días de tratamiento.