

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 264**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/68** (2006.01)

**A61K 31/513** (2006.01)

**A61K 31/7072** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.08.2012 PCT/JP2012/070745**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2013 WO13024865**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2012 E 12824342 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2746404**

54 Título: **Agente antitumoral y método para pronosticar el efecto terapéutico para pacientes con cáncer colorrectal con mutación de KRAS**

30 Prioridad:

**16.08.2011 JP 2011177838**

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

**14.03.2018**

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
1-27, Kandanishiki-cho  
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**ITO, MASANOBU y  
OKABE, HIROYUKI**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

ES 2 659 264 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 antitumoral y método para pronosticar el efecto terapéutico para pacientes con cáncer colorrectal con mutación de *KRAS*

5

### Campo técnico

La presente invención se refiere a un método para pronosticar un efecto terapéutico de la quimioterapia que usa un agente antitumoral (denominado a continuación en el presente documento TAS-102) que contiene  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina (FTD) y clorhidrato de 5-cloro-6-(1-(2-iminopirrolidinil)metil)uracilo (TPI) a una razón molar de 1:0,5, y se refiere también a un agente antitumoral que va a administrarse a un paciente que se pronostica que va a responder de manera suficiente a la quimioterapia usando el agente antitumoral.

10

### Antecedentes de la técnica

15

El tratamiento de referencia de los pacientes con cáncer colorrectal se ha llevado a cabo, normalmente, con quimioterapia que usa un agente antitumoral a base de fluoropirimidina (por ejemplo, una combinación de 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (AF)), y opcionalmente, con poliquimioterapia (FOLFIRI, FOLFOX o similares) que usa adicionalmente irinotecán u oxaliplatino. Tales métodos han logrado cierto efecto terapéutico (documento no de patente 1).

20

Sin embargo, cuando un paciente con cáncer colorrectal se vuelve resistente o intolerante a estos tratamientos de referencia que usan 5-FU, irinotecán u oxaliplatino, la elección del agente antitumoral que puede prolongar significativamente su supervivencia es muy limitada. Además, aunque el cetuximab, que es un anticuerpo quimérico que selecciona como diana el receptor de factor de crecimiento epitelial (EGFR), y el panitumumab, que es un anticuerpo monoclonal totalmente humano, se seleccionan a menudo para tales pacientes con cáncer colorrectal que son resistentes o intolerantes al tratamiento de referencia, se ha informado de que estos agentes antitumorales no tenían efecto cuando los pacientes tienen cáncer colorrectal con mutación del gen *KRAS* (documentos no de patente 2 y 3).

25

30

Tal como se explicó anteriormente, a pesar del pujante desarrollo de quimioterapias para pacientes con cáncer colorrectal, sus efectos terapéuticos son todavía insuficientes. En particular, no se han establecido sustancialmente quimioterapias eficaces para pacientes con cáncer colorrectal con mutación del gen *KRAS*. Además, puesto que los efectos de las quimioterapias dependen en gran medida de los factores genéticos de los pacientes, no hay forma de estimar los efectos de los agentes antitumorales antes de la administración real.

35

### Lista de referencias

Documentos no de patente

40

Documento no de patente 2: Directrices de práctica clínica en oncología de la NCCN (NCCN Guidelines™); cáncer de colon (versión 3, 2011), cáncer de recto (versión 4, 2011)

Documento no de patente 2: N Engl J Med. 2008; 359 (17):1757-65.

45

Documento no de patente 3: J Clin Oncol. 2008; 26 (10):1626-34.

Overman Michael J *et al.*, Cancer Investigation, Marcel Dekker Inc., EE. UU., vol. 36, n.º 8, 1 de enero de 2008 (01-01-2008), las páginas 794 a 799 describen un estudio clínico de fase I de administración oral tres veces al día de TAS-102 en pacientes con tumores sólidos. Se incluyeron un total de 15 pacientes con diferentes tipos de tumores.

50

Yamazaki, Kentaro *et al.*, El 9.º Congreso Anual de la Sociedad Japonesa de Oncología Médica, programa Shorokushu, 1 de agosto de 2011 (01-08-2011), página 170, describen un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de fase II de TAS-102 más el mejor tratamiento de apoyo (MTA) (A) frente a placebo más el MTA (P) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) resistente a quimioterapia.

55

### Resumen de la invención

#### Problema técnico

60

Un objeto de la presente invención es proporcionar quimioterapia para pacientes con cáncer colorrectal que garantice un efecto de prolongación de la supervivencia significativo y menos efectos secundarios.

#### Solución al problema

65

Los presentes inventores llevaron a cabo una investigación extensa sobre diversas quimioterapias para pacientes

con cáncer colorrectal, y encontraron que es más probable que los pacientes con cáncer colorrectal con mutación del gen *KRAS* respondan a TAS-102 que pacientes con el tipo natural, y que, por tanto, es posible estimar la idoneidad del efecto terapéutico de la quimioterapia que usa TAS-102 en un paciente detectando la presencia/ausencia de mutación del gen *KRAS* como indicador. Basándose en este hallazgo, el inventor completó la presente invención.

Específicamente, la presente invención proporciona los siguientes métodos y agentes antitumorales.

Punto 1. Un método para pronosticar un efecto terapéutico de la quimioterapia que usa un agente antitumoral que comprende  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina y clorhidrato de 5-cloro-6-(1-(2-iminopirrolidinil)metil)uracilo a una razón molar de 1:0,5 en un paciente con cáncer colorrectal,

comprendiendo el método las etapas de:

(1) detectar la presencia o ausencia de mutación del gen *KRAS* en una muestra biológica obtenida del paciente; y

(2) pronosticar que es probable que el paciente responda de manera suficiente a la quimioterapia, cuando se detecta la mutación del gen *KRAS* en la etapa (1).

Punto 2. El método según el punto 1, en el que la mutación del gen *KRAS* es una mutación del codón 12 y/o el codón 13.

Punto 3. El método según el punto 1 o 2, en el que el paciente con cáncer colorrectal es un paciente con cáncer colorrectal que es resistente o intolerante al tratamiento de referencia.

Punto 4. Un agente antitumoral para su uso en el tratamiento de un paciente con cáncer colorrectal con mutación del gen *KRAS*, comprendiendo el agente antitumoral  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina y clorhidrato de 5-cloro-6-(1-(2-iminopirrolidinil)metil)uracilo a una razón molar de 1:0,5.

### Efectos ventajosos de la invención

Usando el método de pronóstico de la presente invención, resulta posible proporcionar quimioterapia que garantice efectos de prolongación de la supervivencia más significativos en pacientes con cáncer colorrectal (en particular, en pacientes con cáncer colorrectal que son resistentes o intolerantes al tratamiento de referencia, es decir, pacientes en los que los agentes antitumorales tenían un efecto escaso y, por tanto, aquellos que tenían pocas opciones de agentes antitumorales para prolongar significativamente su supervivencia).

Además, aunque se ha informado de que TAS-102 tiene un efecto terapéutico en cánceres sólidos incluyendo cánceres colorrectales (Cancer Invest. 2008; 26(8):794-9.), no se ha reconocido el efecto terapéutico superior de TAS-102, particularmente en pacientes con cáncer colorrectal del tipo con mutación del gen *KRAS*. Además, puesto que se sabía que la supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal del tipo con mutación del gen *KRAS* es más corta que la de pacientes con cáncer colorrectal de tipo natural, el efecto de prolongación de la supervivencia significativo de TAS-102 en los pacientes con cáncer colorrectal del tipo con mutación del gen *KRAS* es un efecto inesperado.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes con el tipo natural del gen *KRAS*.

La figura 2 muestra curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes con mutación del gen *KRAS*.

La figura 3 es una gráfica que muestra volúmenes tumorales relativos de varios grupos de ratones atímicos a los que se implantó una línea de células de cáncer colorrectal y a los que se administraron diferentes agentes.

TAS-102: v.o., días 1-14 (2 v/d)

Cetuximab: i.p., días 1, 5, 8, 12

### Descripción de realizaciones

El método de pronóstico de la presente invención pronostica si la quimioterapia que usa TAS-102 tiene un efecto terapéutico suficiente en un paciente con cáncer colorrectal, basándose en la presencia o ausencia de mutación del gen *KRAS* en el paciente.

La proteína del gen *KRAS*, que se usa como indicador en la presente invención, es un tipo de proteína G que tiene

una masa molecular de 21 000 localizada dentro de la membrana celular, y que se sabe que está implicada en la proliferación celular transmitiendo señales del factor de crecimiento epidérmico al núcleo. Además, hay informes de que la mutación del codón 12 y/o 13 en el gen *KRAS* provoca una transmisión persistente de señales del EGFR.

5 Los pacientes objetivo de la presente invención son pacientes con cáncer colorrectal. En la presente invención, "cáncer colorrectal" se refiere a un tumor maligno generado en el colon o en el recto, incluyendo cánceres colorrectales primarios, cánceres colorrectales recidivantes localmente, y cánceres colorrectales metastásicos que se han diseminado a otro tejido (por ejemplo, el hígado). Los "pacientes con cáncer colorrectal" incluyen no solo  
10 pacientes que tienen actualmente tejidos tumorales de cáncer colorrectal, sino también pacientes que se han sometido a resección de tejidos tumorales de cáncer colorrectal. Por tanto, en esta memoria descriptiva, el efecto terapéutico de la quimioterapia engloba la reducción de cánceres colorrectales, supresión de la proliferación, prolongación de la supervivencia, así como supresión de la recidiva de cánceres colorrectales tras la resección de tejidos tumorales.

15 Además, los antecedentes de tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal de la presente invención no están limitados particularmente en la medida en que los pacientes puedan soportar la administración de TAS-102; sin embargo, los pacientes objetivo son preferiblemente pacientes con cáncer colorrectal que son resistentes o intolerantes al tratamiento de referencia, en cuanto a la exactitud del pronóstico de la presente invención. En la presente invención, "tratamiento de referencia" se refiere a quimioterapia que usa un agente antitumoral a base de fluoropirimidina (por ejemplo, una combinación de 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido fólico (AF)) o quimioterapia de combinación (FOLFIRI, FOLFOX o similar) que usa irinotecán u oxaliplatino, además del agente antitumoral a base de fluoropirimidina. En el presente documento, la condición "resistente o intolerante al tratamiento de referencia" se refiere a un estado en el que el paciente no responde al tratamiento de referencia (incluyendo los casos en los que se observa progresión (EP) durante el tratamiento de referencia, los casos en los que se encuentra recidiva del  
20 cáncer durante o en el plazo de 6 meses después del tratamiento con referencia llevado a cabo como quimioterapia adyuvante posoperatoria, y similares), un estado en el que el paciente es incapaz de soportar la administración de una cantidad convencional del agente antitumoral debido a un empeoramiento de la enfermedad o efectos secundarios, o similar.

30 En la presente invención, "TAS-102" se refiere a un agente antitumoral que contiene  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina y clorhidrato de 5-cloro-6-(1-(2-iminopirrolidinil)metil)uracilo a una razón molar de 1:0,5. Se conoce el agente antitumoral por su efecto antitumoral principalmente en cánceres sólidos, tales como cánceres colorrectales, a través de administración oral (documento de patente WO96/30346).

35 La " $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina" es un derivado de ácido nucleico conocido en el que se sustituye un grupo metilo en la posición 5 de la timidina por un grupo trifluorometilo, y se conoce por su efecto antitumoral debido a la actividad inhibidora de la síntesis de ADN (J. Am. Chem. Soc. 84:3597-3598, 1962; J. Med. Chem., 7:1-5, 1964; Biochemistry, 33:15086-15094, 1994).

40 El "clorhidrato de 5-cloro-6-(1-(2-iminopirrolidinil)metil)uracilo" es un compuesto conocido que tiene una actividad para inhibir la actividad timidina fosforilasa, y se conoce por su efecto de potenciar un efecto antitumoral (documento de patente WO96/30346), efecto de inhibición de metástasis (documento de patente WO98/13045), efecto de aliviar efectos secundarios gastrointestinales de agentes antitumorales (documento de patente WO00/56337), efecto contra el VIH (documento de patente WO01/34162), efecto de potenciar el tratamiento del rayo radial (documento de patente WO2008/001502) y efecto terapéutico sobre la enfermedad inflamatoria intestinal (documento de patente WO2009/047904).

TAS-102 puede proporcionarse como fármaco de combinación (una preparación que contiene una pluralidad de principios activos) obtenido formulando  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina y clorhidrato de 5-cloro-6-(1-(2-iminopirrolidinil)metil)uracilo en una única forma de dosificación (del tipo de formulación individual), o puede proporcionarse como preparaciones de principios activos individuales formulando cada uno de los principios activos en una pluralidad de formas de dosificación. De estas, se prefiere un fármaco de combinación de  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina y clorhidrato de 5-cloro-6-(1-(2-iminopirrolidinil)metil)uracilo.

55 La forma de dosificación de los agentes antitumorales no está limitada particularmente y puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del propósito del tratamiento. Los ejemplos específicos de las mismas incluyen preparaciones orales (tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, polvos, gránulos, cápsulas y fluidos), inyecciones, supositorios, parches y pomadas. De estas, se prefiere el fármaco de combinación que contiene  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina y clorhidrato de 5-cloro-6-(1-(2-iminopirrolidinil)metil)uracilo en forma de una preparación oral. Cada agente antitumoral puede prepararse mediante un método conocido habitualmente, usando uno o más vehículos farmacológicamente aceptables según cada forma de dosificación. Los ejemplos de los vehículos incluyen aquellos que se usan ampliamente en fármacos habituales, tales como excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, diluyentes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de ajuste de la tonicidad, reguladores del pH, tampones, estabilizantes, colorantes, agentes edulcorantes y agentes aromatizantes.

65

“Quimioterapia en la que un agente antitumoral que contiene  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina y clorhidrato de 5-cloro-6-(1-(2-iminopirrolidinil)metil)uracilo a una razón molar de 1:0,5” se refiere a quimioterapia en la que se administra al menos TAS-102; esto incluye quimioterapia que usa TAS-102 solo y quimioterapia que usa TAS-102 y otros agentes antitumorales.

5 La pauta posológica de la quimioterapia se selecciona adecuadamente según condiciones tales como la edad, el sexo, el estado de la enfermedad, la presencia o ausencia de metástasis y los antecedentes de tratamiento del paciente. Por ejemplo, es preferible repetir el siguiente ciclo de administración de 4 semanas. En cada ciclo, se  
10 administra TAS-102 desde el día 1 hasta el día 5, y desde el día 8 hasta el día 12, de 2 a 4 veces al día en una cantidad de FTD ( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina) de 20 a 80 mg/m<sup>2</sup> (por superficie corporal)/día, preferiblemente de 2 a 3 veces al día en una cantidad de FTD de 50 a 70 mg/m<sup>2</sup> (por superficie corporal)/día, más preferiblemente 2 veces al día en una cantidad de FTD de 70 mg/m<sup>2</sup> (por superficie corporal)/día.

15 La quimioterapia de la presente invención puede ser quimioterapia adyuvante preoperatoria en la que la quimioterapia se lleva a cabo antes de la resección del tumor, o quimioterapia adyuvante posoperatoria en la que la quimioterapia se lleva a cabo después de la resección del tumor.

20 En la presente invención, puede evaluarse el “efecto terapéutico” basándose en un efecto de reducción de tumor, un efecto de supresión de la recidiva, un efecto de prolongación de la supervivencia, etc. El efecto de supresión de la recidiva puede representarse mediante la ampliación de la supervivencia libre de progresión o el grado de mejora en la tasa de recidiva. La “Supervivencia” puede representarse por el grado de ampliación de la mediana de la supervivencia global o supervivencia libre de progresión. “Responder de manera suficiente a la quimioterapia que usa un agente antitumoral que contiene  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina y clorhidrato de 5-cloro-6-(1-(2-  
25 iminopirrolidinil)metil)uracilo a una razón molar de 1:0,5” significa un efecto terapéutico superior mediante la administración de TAS-102, incluyendo una ampliación significativa de la supervivencia, y una supresión significativa de la recidiva, en comparación con un tratamiento sin la administración de TAS-102.

El método de pronóstico de la presente invención comprende las etapas (1) y (2) descritas a continuación.

30 La etapa (1) es una etapa de detección de la presencia o ausencia de mutación del gen *KRAS* en una muestra biológica obtenida de un paciente.

35 La muestra biológica no está limitada particularmente, siempre que se obtenga de un paciente con cáncer y contenga células cancerosas. Los ejemplos de la misma incluyen líquidos corporales (tales como sangre y orina), tejido, extractos de los mismos, y cultivos del tejido obtenido. El método para obtener la muestra biológica puede seleccionarse adecuadamente según el tipo de muestra biológica.

40 En la presente invención, los ejemplos de “mutación del gen *KRAS*” incluyen mutaciones de los codones 12, 13 y 61. En cuanto a la exactitud en el pronóstico de la presente invención, se prefieren las mutaciones de los codones 12 y 13. Más específicamente, los ejemplos incluyen una mutación en la que la glicina del codón 12 se convierte en serina, ácido aspártico, valina, cisteína, alanina o arginina debido a una mutación puntual de la primera o segunda base del codón 12 del gen *KRAS*, y una mutación en la que la glicina del codón 13 se convierte en ácido aspártico debido a una mutación puntual de la segunda base del codón 13 del gen *KRAS* (Clin Cancer Res. 17(14):4901-4914, 2011; J Mol Diagn. 12(1):43-50, 2010).

45 El método para detectar la mutación del gen *KRAS* de la presente invención no está limitado particularmente en la medida en que se puedan encontrar las mutaciones anteriores, y puede usarse un método de detección conocido. Los ejemplos de métodos de detección incluyen el método de secuencia directa, y el método de Scorpion-ARMS (RT-PCR) (Nature Biotech 17:804-807, 1999). Se prefiere el método de Scorpion-ARMS en cuanto a la sensibilidad de detección. Además, pueden usarse kits de detección disponibles comercialmente, tales como TheraScreen: *KRAS* (producido por DxS Limited).

50 La muestra biológica se prepara mediante un tratamiento adecuado según estos métodos de medición. Además, los reactivos que contienen uno o más cebadores o sondas usados para la detección pueden prepararse mediante un  
55 método habitual según estos métodos de medición.

La etapa (2) es una etapa para pronosticar que es probable que el paciente responda de manera suficiente a la quimioterapia que usa TAS-102, cuando se detecta la mutación del gen *KRAS* en la etapa (1).

## 60 Ejemplos

A continuación se proporcionan ejemplos para ilustrar la presente invención en más detalle. No hace falta decir que la presente invención no se limita a estos ejemplos.

### 65 Ejemplo 1

5 Se dividen pacientes con cáncer colorrectal recidivante progresivo (169 casos) que son resistentes o intolerantes al tratamiento de referencia, incluyendo 5-FU, irinotecán y oxaliplatino, y que tienen antecedentes de tratamiento de al menos 2 regímenes, en un grupo de administración de TAS-102 (112 casos) y un grupo de placebo (57 casos). No había diferencias significativas en los antecedentes entre estos dos grupos (incluyendo el porcentaje de pacientes varones (grupo de administración de TAS-102, 57,1 %; grupo de placebo, 49,1 %), edad promedio (grupo de administración de TAS-102, 63; grupo de placebo, 62), EF (estado funcional) 0 según la escala del ECOG (grupo de administración de TAS-102, 64,3 %; grupo de placebo, 61,4 %) y porcentaje de los pacientes que tenían antecedentes de tratamiento con 3 o más regímenes (grupo de administración de TAS-102, 84,8 %; grupo de placebo, 77,2 %)). En el grupo de administración de TAS-102, durante el ciclo de administración de 4 semanas, se administró TAS-102 dos veces al día en una cantidad de FTD de 70 mg/m<sup>2</sup> (por superficie corporal)/día desde el día 1 hasta el día 5 y desde el día 8 hasta el día 12. Esta pauta posológica se consideró un ciclo y el ciclo se llevó a cabo repetidamente. Por otro lado, no se administró ningún agente antitumoral, incluyendo TAS-102, al grupo de placebo.

15 Se evaluó la supervivencia global (SG) en todos los casos. Además, se obtuvieron tejidos con lesión de 149 casos (grupo de administración de TAS-102: 99 casos, grupo de placebo: 50 casos) de todos los casos, y se detectó la presencia o ausencia de la mutación de los codones 12 y 13 del gen *KRAS* según el método de Scorpion-ARMS usando TheraScreen: *KRAS* (DxS Limited).

20 Se analizó la relación entre la supervivencia global y la mutación del gen *KRAS* en el grupo de administración de TAS-102 y el grupo de placebo. La tabla 1 muestra los resultados. Además, las figuras 1 y 2 muestran las curvas de supervivencia con tipo natural y con mutación de *KRAS* según el método de Kaplan-Meier.

Tabla 1

Pacientes	Grupo *	N	Mediana de SG (meses)	HR	IC del 95 %	Valor de p
Todos	A	112	9,0	0,56	[0,39; 0,81]	0,0011
	P	57	6,6			
wt	A	54	7,2	0,70	[0,41; 1,20]	0,191
	P	24	7,0			
mt	A	45	13,0	0,44	[0,25; 0,80]	0,006
	P	26	6,9			

\*Grupo; A (grupo de administración de TAS-102), P (grupo de placebo) HR (razón de riesgos), IC del 95 % (intervalo de confianza del 95 %), wt (ausencia de mutación de los codones 12 y 13), mt (presencia de mutación de los codones 12 o 13)

30 Entre los pacientes con mutación del gen *KRAS*, la mediana (13,0 meses) de la supervivencia global en el grupo de administración de TAS-102 es prolongada de manera estadísticamente significativa en comparación con la del grupo de placebo (6,9 meses). Esto confirma el efecto de prolongación de la supervivencia superior sin precedentes de TAS-102 en los pacientes con mutación del gen *KRAS* (HR = 0,44, [IC del 95 %: 0,25-0,80], p = 0,006).

35 Se sabe que los pacientes con mutación del gen *KRAS* tienen generalmente una supervivencia más corta que los pacientes con el tipo natural. Sin embargo, el efecto de prolongación de la supervivencia de TAS-102 es mayor en los pacientes con mutación de *KRAS* que en los pacientes con *KRAS* de tipo natural (tipo con mutación: 13,0 meses, tipo natural: 7,2 meses). Tal efecto es inesperado para un experto en la técnica.

40 En un experimento con respecto a todos los casos, es decir, todos los casos independientemente del tipo de gen *KRAS*, la mediana de la supervivencia global del grupo de administración de TAS-102 fue también prolongada de manera estadísticamente significativa (9,0 meses) en comparación con el grupo de placebo (6,6 meses), confirmando, por tanto, que TAS-102 proporciona un efecto de prolongación de la supervivencia superior en pacientes con cáncer colorrectal recidivante progresivo que son resistentes o intolerantes al tratamiento de referencia (HR = 0,56, [IC del 95 %: 0,39-0,81], p = 0,0011).

Ejemplo 2

50 A continuación, para verificar la capacidad de uso de TAS-102 con respecto a los pacientes con cáncer colorrectal del tipo con mutación del gen *KRAS*, se llevó a cabo una prueba de eficacia *in vivo* en un ratón atímico al que se le trasplantó por vía subcutánea una línea de células de cáncer colorrectal humano.

55 Se administró TAS-102 por vía oral a ratones atímicos a los que se les había trasplantado una línea de células de cáncer colorrectal humano HCT-116, que se conoce como un tipo de mutación de *KRAS*, dos veces al día durante 14 días consecutivos en una cantidad de FTD de 150 mg/kg/día mediante un método habitual (grupo de administración de TAS-102). Además, como grupo de comparación, se administró cetuximab, que se usa

5 clínicamente a menudo para pacientes con cáncer colorrectal que son resistentes o intolerantes al tratamiento de referencia, incluyendo 5-FU, irinotecán y oxaliplatino, por vía intraperitoneal en una cantidad de 40 mg/kg/día el día 1, el día 5, el día 8 y el día 12 (se confirma esta cantidad de administración por el efecto antitumoral en otros cánceres). En cambio, no se administró ningún fármaco al grupo de control. Se evaluó el efecto antitumoral en cada uno de estos grupos de administración.

10 Se midieron dos veces a la semana el eje mayor y el eje menor de cada tumor con un pie de rey digital para hallar el volumen tumoral (VT). Al mismo tiempo, se midieron los pesos corporales como un indicador de efectos secundarios. Según los volúmenes tumorales así obtenidos, se calcularon un volumen tumoral relativo (VTR) y una tasa de inhibición del crecimiento tumoral (TI) según las siguientes ecuaciones.

$$VTR_n = (VT \text{ en el día } n) / (VT \text{ en el día } 0)$$

15  $TI (\%) = [1 - (\text{valor de } VTR_n \text{ promedio en el grupo de administración de fármaco}) / (\text{valor de } VTR_n \text{ promedio en el grupo de control})] \times 100$

20 La figura 3 muestra los resultados. La tasa de inhibición del crecimiento tumoral el día de medición final (día 29) para el grupo de administración de TAS-102 fue del 57,7 %, mostrando un efecto antitumoral estadísticamente significativo. Por otro lado, la tasa de inhibición del crecimiento tumoral en el grupo de administración de cetuximab fue del 1,7%; no se presentó sustancialmente el efecto antitumoral. Además, en ninguno de los grupos se observó una pérdida de peso intensa.

25 Por consiguiente, se demostró que TAS-102 es clínicamente útil para los pacientes con cáncer colorrectal independientemente de la presencia/ausencia de mutación del gen *KRAS*, y que tal efecto terapéutico de TAS-102 es particularmente significativo para pacientes con mutación del gen *KRAS*.

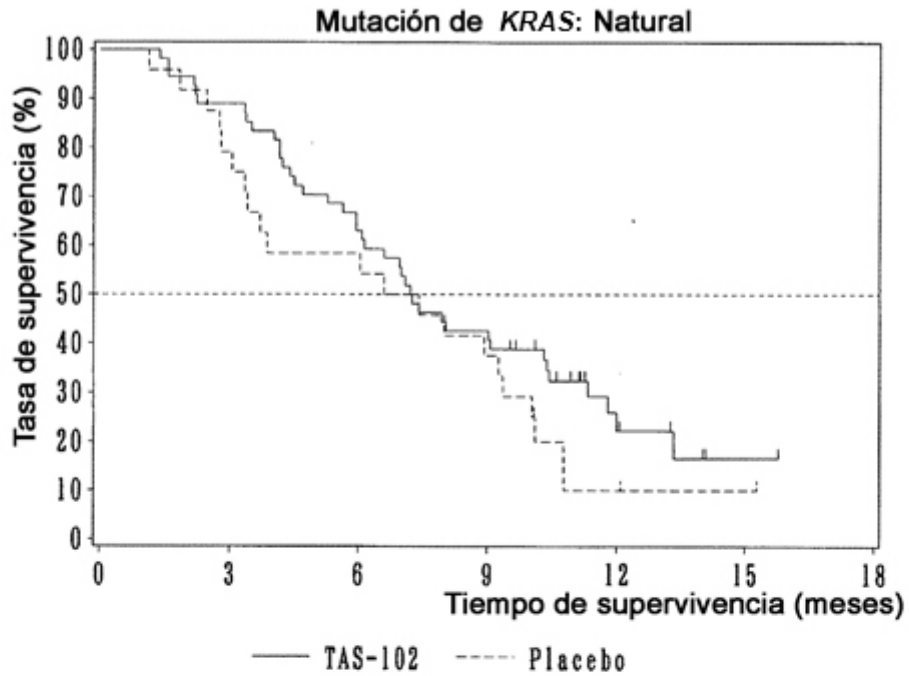
**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Método para pronosticar un efecto terapéutico de quimioterapia que usa un agente antitumoral que comprende  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina y clorhidrato de 5-cloro-6-(1-(2-iminopirrolidinil)metil)uracilo a una razón molar de 1:0,5 en un paciente con cáncer colorrectal,
- comprendiendo el método las etapas de:
- 10 (1) detectar la presencia o ausencia de mutación del gen *KRAS* en una muestra biológica obtenida del paciente; y
- (2) pronosticar que es probable que el paciente responda de manera suficiente a la quimioterapia, cuando se detecta la mutación del gen *KRAS* en la etapa (1).
- 15 2. Método según la reivindicación 1, en el que la mutación del gen *KRAS* es una mutación del codón 12 y/o el codón 13.
3. Método según la reivindicación 1 o 2, en el que el paciente con cáncer colorrectal es un paciente con
- 20 cáncer colorrectal que es resistente o intolerante al tratamiento de referencia.
4. Agente antitumoral para su uso en el tratamiento de un paciente con cáncer colorrectal con mutación del gen *KRAS*, comprendiendo el agente antitumoral  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina y clorhidrato de 5-cloro-6-(1-(2-iminopirrolidinil)metil)uracilo a una razón molar de 1:0,5.

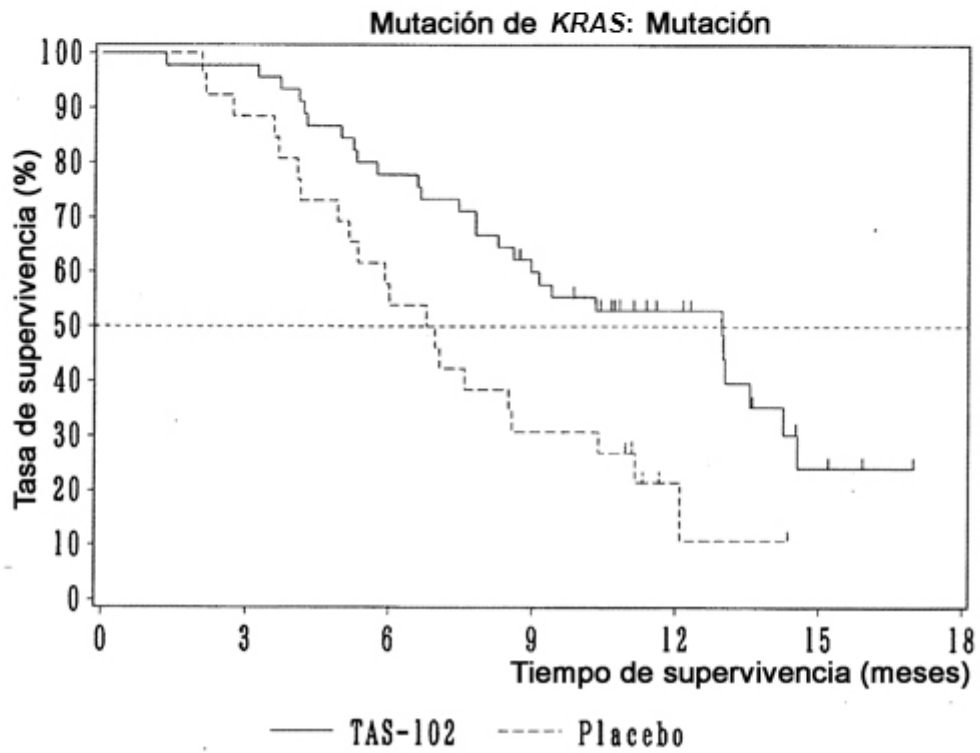
25



[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]

