

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 970 224**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 41/00** (2010.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2018** **PCT/EP2018/065668**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2018** **WO18229133**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2018** **E 18733530 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2023** **EP 3638232**

54 Título: **Tinostamustina para su uso en el tratamiento del sarcoma**

30 Prioridad:

**13.06.2017 GB 201709403**

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

**27.05.2024**

73 Titular/es:

**EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)**  
**1, rue Jean Piret**  
**2350 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**MEHRLING, THOMAS JORG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 970 224 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

Tinostamustina para su uso en el tratamiento del sarcoma

## 5 Campo técnico

La presente invención se refiere a la tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento del cáncer, particularmente, sarcomas seleccionados de sarcoma de tejidos blandos o sarcoma óseo, como se define en las reivindicaciones.

## 10 Antecedentes de la invención

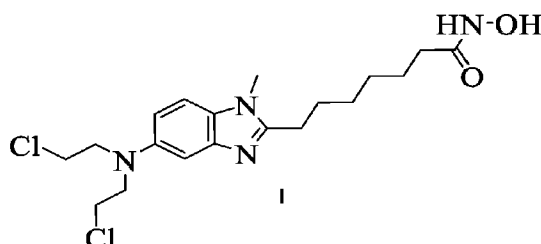
El cáncer es una de las enfermedades más mortales. El cáncer es una afección en la que las células de una parte del cuerpo experimentan un crecimiento descontrolado. Según los últimos datos de la American Cancer Society, se estima que habrá 1,69 millones de nuevos casos de cáncer en los Estados Unidos en 2017. El cáncer es la segunda causa principal de muerte en los Estados Unidos (solo superada por las cardiopatías) y se cobrará más de 601.000 vidas en 2017. De hecho, se estima que el riesgo promedio de por vida de padecer cáncer es del 40,8 % para los hombres estadounidenses y del 37,5 % para las mujeres estadounidenses. Por lo tanto, el cáncer constituye una importante carga para la salud pública y representa un coste significativo en los Estados Unidos. Estas cifras se reflejan en otros lugares de la mayoría de los países del mundo, aunque los tipos de cáncer y las proporciones relativas de la población que padece los cánceres varían dependiendo de muchos factores diferentes, tal como la genética y la dieta.

Durante décadas la cirugía, la quimioterapia y la radiación fueron los tratamientos establecidos para diversos cánceres. Los pacientes suelen recibir una combinación de estos tratamientos según el tipo y la extensión de su enfermedad. Pero la quimioterapia es la opción más importante para los pacientes con cáncer cuando el tratamiento quirúrgico (es decir, la extirpación del tejido enfermo) es imposible. Si bien la cirugía a veces es eficaz para extirpar tumores ubicados en determinados sitios, por ejemplo, en la mama, colon y piel, no se puede usar en el tratamiento de tumores ubicados en otras áreas, tal como la columna vertebral, ni en el tratamiento de cánceres hematológicos diseminados, incluidos los cánceres de la sangre y los tejidos que forman la sangre (tal como la médula ósea). Dichos cánceres incluyen mieloma múltiple, linfoma y leucemia. La radioterapia implica la exposición de tejido vivo a radiación ionizante que causa la muerte o daño a las células expuestas. Los efectos secundarios de la radioterapia pueden ser agudos y temporales, mientras que otros pueden ser irreversibles. La quimioterapia implica la interrupción de la replicación celular o el metabolismo celular. Se utiliza con mayor frecuencia en el tratamiento del cáncer de mama, pulmón y testículo. Una de las principales causas de fracaso de la quimioterapia es la aparición de resistencia a los fármacos por parte de las células cancerosas, un problema grave que puede dar lugar a la recidiva de la enfermedad o incluso la muerte. Por lo tanto, se necesitan tratamientos contra el cáncer más eficaces.

Los tumores sólidos son una masa de tejido anómalo que habitualmente no contiene quistes o áreas líquidas. Los tumores sólidos pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos). Los diferentes tipos de tumores sólidos se nombran por el tipo de células que los forman. Ejemplos de tumores sólidos son carcinomas y sarcomas. Los cuatro cánceres más comunes que se producen en todo el mundo son todos los tumores sólidos, concretamente, cáncer de pulmón, mama, intestino y próstata. Estos cuatro cánceres con tumores sólidos representan alrededor de 4 de cada 10 de los cánceres diagnosticados en todo el mundo.

Sin embargo, no todos los tumores sólidos son tan comunes. Los sarcomas son cánceres raros que pueden desarrollarse en casi cualquier parte del cuerpo, incluyendo músculo, hueso, nervios, cartílago, tendones, vasos sanguíneos y los tejidos grasos y fibrosos. Existen tres tipos principales de sarcoma: sarcoma de tejidos blandos, sarcoma óseo y tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y en los EE.UU. se diagnostican alrededor de 20.000 nuevos sarcomas cada año. La tasa general de supervivencia relativa a 5 años de las personas con sarcomas de tejidos blandos es de alrededor del 50 % según las estadísticas del Instituto National Cancer Institute (NCI). Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos tratamientos quimioterapéuticos eficaces.

En el documento WO-A-2010/085377, se desvela el compuesto de fórmula I a continuación. Es una molécula de fusión de HDACi alquilante de función dual innovadora que inhibe de forma potente las vías reguladas por HDAC.



Los ensayos biológicos mostraron que el compuesto de fórmula I inhibe de forma potente la enzima HDAC (CI50 de

HDAC1 de 9 nM). El compuesto de fórmula I tiene una DCI de tinostamustina y también se conoce en la técnica como EDO-S101. Es una AK-DAC (una molécula de desacetilasa alquilante innovadora) que, en estudios preclínicos, se ha demostrado que mejora simultáneamente el acceso a las cadenas de ADN dentro de las células cancerosas, su rotura y el bloqueo de la reparación de daños. El documento WO 2010/085377 (equivalente al documento PT 2389375) describe compuestos hidroxámicos. El documento WO 2013/040286 describe composiciones farmacéuticas que comprenden un ciclopentisacárido y compuestos hidroxámicos. El documento WO-A-2013/039488 desvela la combinación del agente alquilante bendamustina y un inhibidor de HDAC para su uso en el tratamiento del cáncer.

## Sumario de la invención

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de sarcoma recidivante y/o refractario en un paciente que lo necesite seleccionado de sarcoma de tejidos blandos o sarcoma óseo.

Sorprendentemente se ha encontrado que la tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es particularmente eficaz en el tratamiento del sarcoma, con datos de actividad que muestran una fuerte sensibilidad a este compuesto. Por lo tanto, la presente invención satisface la necesidad de un tratamiento nuevo y eficaz del sarcoma.

El sarcoma puede ser un sarcoma de tejidos blandos.

El sarcoma puede ser un sarcoma óseo.

El sarcoma puede ser de la familia de tumores de Ewing. El sarcoma puede ser un tumor óseo de Ewing. El sarcoma puede ser un tumor extraóseo de Ewing. El sarcoma puede comenzar en el hueso. El sarcoma puede comenzar en el tejido blando. El sarcoma puede ser un tumor neuroectodérmico primitivo (PNET, por sus siglas en inglés).

El sarcoma puede ser un liposarcoma. El liposarcoma puede ser un liposarcoma bien diferenciado.

El liposarcoma puede ser un liposarcoma mixoide. El liposarcoma puede ser un liposarcoma pleomórfico. El liposarcoma puede ser liposarcoma dediferenciado. Preferentemente, el liposarcoma puede ser un liposarcoma dediferenciado.

El sarcoma es recidivante y/o refractario.

El sarcoma puede estar localizado.

El sarcoma puede ser metastásico.

El sarcoma puede estar avanzado.

El sarcoma puede haber progresado después de al menos una línea de terapia convencional.

## Descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la actividad antitumoral de EDO-S101 frente al sarcoma de Ewing TC-71.

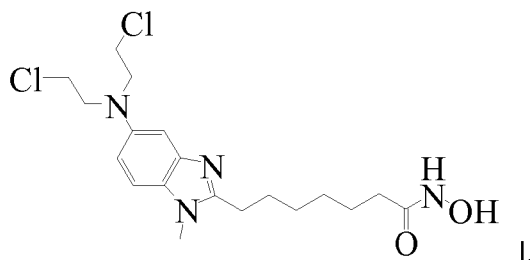
La figura 2 muestra la actividad antitumoral de EDO-S101 frente al sarcoma liposarcoma dediferenciado DD013.

## Descripción detallada de la invención

El alcance de la protección se define en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier materia objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos.

En la presente solicitud, se usan una serie de términos y expresiones generales, que deben interpretarse de la siguiente manera.

El compuesto de fórmula I tiene una DCI de tinostamustina y también se conoce en la técnica como EDO-S101. El nombre IUPAC es 7-(5-(bis(2-cloroetil)amino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-hidroxiheptanamida.



"Paciente" incluye seres humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, ganado bovino, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos y similares) y no mamíferos (por ejemplo, aves y similares).

"Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Dichas sales incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos o con ácidos orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de bases que pueden formarse cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. Generalmente, dichas sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, salicilato, tosilato, lactato, naftalenosulfonato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Los ejemplos de sales de adición alcalinas incluyen sales inorgánicas, tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio y amonio, y sales alcalinas orgánicas, tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina y sales de aminoácidos básicas.

En la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable de tinostamustina puede ser preferentemente la sal clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, oxalato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, mandelato, salicilato, lactato, p-toluenosulfonato, naftalenosulfonato o acetato.

Sorprendentemente, se ha encontrado que la tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, muestra una eficacia sorprendente en tumores sólidos. En particular, se ha encontrado que la tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es útil en el tratamiento de sarcomas.

Los sarcomas son cánceres raros que se desarrollan en el músculo, hueso, nervios, cartílago, tendones, vasos sanguíneos y los tejidos grasos y fibrosos. Pueden afectar a casi cualquier parte del cuerpo, por dentro o por fuera. Los sarcomas comúnmente afectan a los brazos, las piernas y el tronco. También aparecen en el estómago y los intestinos, así como detrás del abdomen (sarcomas retroperitoneales) y el aparato reproductor femenino (sarcomas ginecológicos).

Los sarcomas óseos afectan a menos de 500 personas en el Reino Unido cada año, lo que los convierte en una forma muy rara de cáncer. No todos los cánceres óseos serán sarcomas.

Los sarcomas de tejidos blandos pueden afectar a cualquier parte del cuerpo. Se desarrollan en el tejido de soporte o conectivo, tal como el músculo, nervios, tejido adiposo y vasos sanguíneos. Los sarcomas de tejidos blandos incluyen: GIST, que es un tipo común de sarcoma que se desarrolla en el tubo gastrointestinal (GI); sarcomas ginecológicos que aparecen en el aparato reproductor femenino: el útero (matriz), los ovarios, la vagina, la vulva y las trompas de Falopio; y sarcomas retroperitoneales que aparecen en el retroperitoneo.

A menos que se detecte en una etapa temprana, cuando el tumor se puede extirpar mediante cirugía, actualmente no existe una cura para el sarcoma de tejidos blandos. Aproximadamente el 16 % de los pacientes con sarcoma de tejidos blandos tienen enfermedad en estadio avanzado (metastásico). Para estos pacientes, la tasa de supervivencia relativa a 5 años es del 16 % (American Cancer Society).

#### Liposarcoma

Un sarcoma de tejidos blandos en particular es el liposarcoma. El liposarcoma es un cáncer raro de los tejidos conectivos que se asemejan a las células grasas bajo un microscopio. Representa hasta el 18 % de todos los sarcomas de tejidos blandos. El liposarcoma puede aparecer en casi cualquier parte del cuerpo, pero más de la mitad de los casos de liposarcoma involucran el muslo y hasta un tercio involucra la cavidad abdominal. El liposarcoma tiende a afectar a adultos de entre 40 y 60 años. Cuando aparece en niños, suele ser durante la adolescencia. Existen cuatro

tipos de liposarcoma, como se muestra a continuación. El riesgo de recidiva y metástasis con liposarcoma aumenta con el grado más alto.

El liposarcoma bien diferenciado es el subtipo más común y suele comenzar como un tumor de bajo grado. Las células tumorales de bajo grado se parecen mucho a las células grasas normales bajo el microscopio y tienden a crecer y cambiar lentamente.

El liposarcoma mixoide es un tumor de grado intermedio a alto. Sus células se ven menos normales bajo el microscopio y pueden tener un componente de alto grado.

El liposarcoma pleomórfico es el subtipo más raro y es un tumor de alto grado con células que se ven muy diferentes de las células normales.

El liposarcoma desdiferenciado aparece cuando un tumor de bajo grado cambia y las células más nuevas en el tumor son de alto grado.

#### Familia de tumores de Ewing

La familia de tumores de Ewing es un grupo de cánceres que comienzan en los huesos o en los tejidos blandos cercanos que comparten algunas características comunes. Estos tumores pueden desarrollarse a cualquier edad, pero son más comunes en los primeros años de la adolescencia. Los principales tipos de tumores de Ewing son:

Sarcoma óseo de Ewing: El sarcoma de Ewing que comienza en un hueso es el tumor más común de esta familia. Este tipo de tumor fue descrito por primera vez por el Dr. James Ewing en 1921, quien descubrió que era diferente del tumor óseo más común, el osteosarcoma. Visto bajo un microscopio, sus células se veían diferentes de las células de osteosarcoma. También era más probable que respondiera a la radioterapia.

Tumor extraóseo de Ewing (EOE): Los tumores extraóseos de Ewing comienzan en los tejidos blandos alrededor de los huesos, pero se ven y actúan de manera muy similar a los sarcomas de Ewing en los huesos. También se conocen como sarcomas de Ewing extraesqueléticos.

Tumor neuroectodérmico primitivo (PNET): Este raro cáncer infantil también comienza en el hueso o en los tejidos blandos y comparte muchas características con el sarcoma óseo de Ewing y el EOE. Los PNET que comienzan en la pared torácica se conocen como tumores de Askin. Los PNET que comienzan en el hueso se conocen como sarcoma neuroectodérmico periférico del hueso.

Las células que componen el sarcoma de Ewing, el EOE y el PNET son muy similares. Tienden a tener las mismas anomalías de ADN (gen) y comparten proteínas similares, que rara vez se encuentran en otros tipos de cáncer. Se cree que los tres cánceres se desarrollan a partir del mismo tipo de células y, aunque existen diferencias entre estos tumores, actualmente todos se tratan de la misma manera.

La mayoría de los tumores de Ewing aparecen en los huesos. Los sitios más comunes son: La pelvis (huesos de la cadera), la pared torácica (tal como las costillas o los omóplatos) o las piernas, principalmente en el medio de los huesos largos. Los tumores extraóseos de Ewing pueden aparecer en casi cualquier lugar.

La mayoría de los tumores de Ewing aparecen en niños y adolescentes, pero también pueden aparecer en adultos.

#### Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

Otro tipo de sarcomas de tejidos blandos son los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Los GIST son tumores poco comunes del tubo gastrointestinal (GI). Aunque comprenden menos del 1 % de todos los tumores GI, los GIST son los tumores mesenquimatosos más comunes del tubo GI. Según el National Cancer Institute, se ha estimado que hay entre 3300 y 6000 casos nuevos de GIST al año en los Estados Unidos. Un estudio basado en los datos del registro de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER, por sus siglas en inglés) encontró que la incidencia anual ajustada por edad de GIST en los Estados Unidos fue de 6,8 por millón entre 1992 y 2000. Sin embargo, se desconoce la verdadera incidencia, en parte porque muchos tumores no han sido analizados para las mutaciones características del gen KIT (CD117) o del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA). Además, los GIST pequeños e indolentes, de solo unos pocos milímetros de diámetro, son comunes en la población general y no están incluidos en los registros de cáncer. Los GIST se distribuyen de forma equivalente en todos los grupos geográficos y étnicos y los hombres y las mujeres se ven afectados por igual. La mayoría de los pacientes se presentan entre 50 y 80 años. La gran mayoría de los GIST son esporádicos, pero existen formas familiares raras asociadas con las mutaciones hereditarias características en el gen KIT (o, rara vez, en los genes de la succinato deshidrogenasa en el síndrome de Carney-Stratokis). El GIST familiar puede presentarse como múltiples tumores primarios.

El GIST puede aparecer en cualquier parte del tubo GI, pero con mayor frecuencia se encuentra en el estómago o el

intestino delgado. El American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual enumera las siguientes distribuciones aproximadas: estómago (60 %); intestino delgado (30 %); recto (3 %); colon (1-2 %); esófago (<1 %); epiplón/mesenterio (raro).

- 5 Con menos frecuencia, los GIST pueden surgir en el apéndice, la vesícula biliar, el páncreas, el retroperitoneo y los tejidos paravaginal y periprostático. Aproximadamente del 20 % al 25 % de los GIST gástricos y del 40 % al 50 % de los GIST del intestino delgado son clínicamente agresivos. Se ha estimado que aproximadamente del 10 % al 25 % de los pacientes presentan enfermedad metastásica.

- 10 La presentación clínica de los pacientes con GIST varía según la ubicación anatómica del tumor y el tamaño y la agresividad del tumor. La presentación más común de GIST es el sangrado GI, que puede ser agudo (melenas o hematemesis) o crónico y da como resultado anemia.

- Las lesiones más pequeñas pueden ser hallazgos incidentales durante la cirugía, estudios radiológicos o endoscopia. Se desconoce la historia natural de estos tumores incidentales y la frecuencia de progresión a enfermedad sintomática. Puede haber un reservorio sustancial de pequeños tumores GIST que no progresan a estadios sintomáticos. Por ejemplo, una serie de 98 autopsias sistemáticas consecutivas en adultos que murieron por causas no relacionadas revelaron tumores gástricos macroscópicamente reconocibles (1 mm-6 mm) que fueron diagnosticados histológicamente como GIST en el 22,5 % de los casos. Había suficiente ADN disponible para el análisis en 26  
20 pacientes, revelando 13 pacientes con mutaciones en el exón 11 de KIT y uno en PDGFRA.

- En un estudio retrospectivo de 200 casos de GIST, las manifestaciones clínicas típicas de neoplasia maligna incluyeron metástasis hepáticas y/o diseminación dentro de la cavidad abdominal. La afectación de los ganglios linfáticos y la diseminación a los pulmones u otros sitios extraabdominales fue inusual. La enfermedad avanzada puede estar  
25 asociada con metástasis en sitios distantes, incluidos los pulmones y los huesos. Las metástasis cerebrales son raras.

- Típicamente, al originarse dentro de la pared muscular del tubo GI, los GIST varían en tamaño desde menos de 1 cm hasta más de 40 cm, con un tamaño promedio de aproximadamente 5 cm cuando se diagnostican clínicamente.[2] Los GIST pequeños pueden formar masas sólidas subserosas, intramurales o, con menos frecuencia, polipoides intraluminales. Los tumores grandes tienden a formar masas externas adheridas al aspecto exterior del intestino que involucra a las capas musculares. La morfología de los GIST es bastante variada; los tumores se componen de lo siguiente: células fusiformes (70 %); células epitelioides (20 %); y células fusiformes y epitelioides mixtas (10 %).

- Los GIST abarcan un amplio continuo de patrones histológicos, que varían de tumores de apariencia suave con actividad mitótica muy baja (a menudo denominados leiomiomas previamente) hasta patrones de apariencia muy agresiva (anteriormente llamados a menudo leiomiomasarcomas). Pueden originarse a partir de células intersticiales de Cajal (ICC, por sus siglas en inglés) o sus precursores de tipo células madre, aunque esto no es seguro.

- El marcador más utilizado para GIST es el antígeno CD117, un marcador expresado por ICC. Aproximadamente el  
40 95 % de los GIST son positivos para el antígeno CD117, un epítipo del receptor de tirosina cinasa KIT. Sin embargo, la inmunohistoquímica de CD117 no es específica para GIST, ya que se produce una reactividad débil con otras neoplasias mesenquimatosas; por consiguiente, el examen morfológico y el uso de otras inmunotinciones en casos difíciles son indispensables. Además, puede producirse una tinción de CD117 de falso positivo si se usan técnicas de recuperación de antígenos en el laboratorio de patología para mejorar la expresión del marcador.

- Aproximadamente el 85 % de los GIST contienen mutaciones oncogénicas en uno de los dos receptores de tirosina cinasa: KIT o PDGFRA (receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas). La activación constitutiva de cualquiera de estos receptores de tirosina cinasa desempeña un papel central en la patogénesis de GIST. Los tumores de tipo natural, sin mutaciones detectables de KIT o PDGFRA, representan del 12 % al 15 % de todos los GIST. Menos  
50 del 5 % de los GIST aparecen en el marco de enfermedades sindrómicas, tal como neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de la tríada de Carney y otras enfermedades familiares. La identificación correcta de GIST es importante debido a la disponibilidad de una terapia molecular dirigida específica con inhibidores de la tirosina cinasa (TKI) KIT/PDGFRA, tal como mesilato de imatinib o, en el caso de GIST resistente a imatinib, malato de sunitinib.

- En comparación con otros sarcomas intraabdominales, la supervivencia de los pacientes con GIST después de la cirugía sola es favorable. En un estudio retrospectivo que involucró a 200 pacientes anteriores al uso de TKI, la tasa de supervivencia específica de la enfermedad a 5 años para los pacientes con GIST con enfermedad primaria que se sometieron a una resección completa de la enfermedad macroscópica (N = 80) fue del 54 %, con una supervivencia predicha por el tamaño tumoral; la supervivencia global específica de la enfermedad fue del 35 % a los 5 años. Otros  
60 estudios, que también fueron anteriores a TKI, informaron tasas de supervivencia a 5 años del 40 % al 63 % para pacientes sometidos a resecciones completas de GIST.

- La mediana de supervivencia específica de la enfermedad de los pacientes con GIST metastásico (N = 94) fue de 19 meses. En un estudio retrospectivo que involucró a 119 pacientes con GIST metastásico, se encontró que una vez  
65 que el GIST se vuelve metastásico, el genotipo de la cinasa no influyó en la supervivencia general. La mediana de tiempo hasta la recidiva para los pacientes que toman imatinib es de 2 años.

La cantidad terapéuticamente eficaz de tinostamustina o una sal farmacéuticamente aceptable administrada al paciente es una cantidad que confiere un efecto terapéutico de acuerdo con la presente invención en el sujeto tratado, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto proporciona una indicación de o percibe un efecto). Se cree que una cantidad eficaz de tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de acuerdo con la presente invención es una en donde se incluye tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en un intervalo de dosificación de 0,3 mg/m<sup>2</sup> a 300 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal del paciente o de 60 mg/m<sup>2</sup> a 150 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal del paciente.

El nivel de dosis específico terapéuticamente eficaz para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores, incluyendo la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de la administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

"Cáncer metastásico". El cáncer tiene la capacidad de diseminarse dentro del organismo. Las células cancerosas pueden diseminarse localmente moviéndose hacia el tejido normal cercano. El cáncer también se puede diseminar regionalmente, a los ganglios linfáticos, tejidos u órganos cercanos. Por lo tanto, el cáncer puede diseminarse a partes distantes del organismo. Cuando esto sucede, se llama cáncer metastásico (también conocido como cáncer en estadio IV) y el proceso por el cual las células cancerosas se diseminan a otras partes del organismo se llama metástasis. Por lo tanto, en la metástasis, las células cancerosas se desprenden de donde se formaron por primera vez (cáncer primario), viajan a través del sistema sanguíneo o linfático y forman nuevos tumores (tumores metastásicos) en otras partes del organismo.

Las células cancerosas metastásicas tienen características como las del cáncer primario y no como las células en el lugar donde se encuentra el cáncer. Esto permite a los médicos determinar si un cáncer es metastásico. Los cánceres metastásicos reciben el mismo nombre que el cáncer primario. Por ejemplo, el cáncer de mama que se ha diseminado al pulmón se denomina cáncer de mama metastásico, no cáncer de pulmón. Se trata como cáncer de mama en estadio IV, no como cáncer de pulmón.

El sarcoma metastásico (por ejemplo, sarcoma de tejidos blandos metastásico o sarcoma óseo metastásico) se refiere a un sarcoma que ha hecho metástasis en una nueva ubicación en el cuerpo. El cáncer se trata como un sarcoma en estadio IV (por ejemplo, un sarcoma de tejidos blandos en estadio IV o un sarcoma óseo en estadio IV).

El "cáncer avanzado" es un cáncer que no es curable pero responde al tratamiento. La terapia dirigida a la enfermedad sigue siendo muy importante porque prolonga la vida. Para el cáncer terminal, la terapia no puede prolongar la supervivencia de manera significativa debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad y los cuidados paliativos son la principal opción de tratamiento.

Los ejemplos adecuados de la forma de administración de tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, incluyen, sin limitación, oral, tópica, parenteral, sublingual, rectal, vaginal, ocular e intranasal. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión. Preferentemente, la tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra por vía parenteral y más preferentemente por vía intravenosa.

Preferentemente, la tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra por vía intravenosa al paciente que lo necesita a un nivel de dosificación para el paciente que lo necesita de 0,3 mg/m<sup>2</sup> a 300 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal del paciente.

Preferentemente, la tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra por vía intravenosa al paciente que lo necesita a un nivel de dosificación para el paciente que lo necesita de 60 mg/m<sup>2</sup> a 150 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal del paciente.

Se ha encontrado que, en las realizaciones de la presente invención, la tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o el medicamento que comprende la misma, puede administrarse preferentemente a un paciente que lo necesite los días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días o los días 1 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Preferentemente, la tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra los días 1 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un medicamento que comprende la misma puede proporcionarse junto con instrucciones como un kit.

Las instrucciones pueden aconsejar la administración de tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, según variables tales como el estado de los tumores sólidos que se están tratando; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de la administración, la vía de administración y la tasa de excreción de los compuestos específicos empleados; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o simultáneamente con los compuestos específicos empleados; y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

En una realización adicional de la presente invención, el paciente que necesita dicho tratamiento recibe radioterapia con (incluyendo antes, durante o después del) tratamiento del tumor sólido con tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En realizaciones de la presente invención, el paciente se trata con tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y radioterapia. Preferentemente, el paciente recibe tratamiento de radioterapia antes del tratamiento con tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La radioterapia puede administrarse a una dosis de 1 a 5 Gy durante 5-10 días consecutivos y preferentemente 2 Gy durante 5-10 días consecutivos.

En una realización adicional de la presente invención, el paciente que necesita dicho tratamiento recibe radioterapia antes o después del tratamiento de los tumores sólidos con tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Preferentemente, el paciente recibe tratamiento de radioterapia antes del tratamiento con tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La radioterapia puede administrarse a una dosis de 1 a 5 Gy durante 5-10 días consecutivos y preferentemente 2 Gy durante 5-10 días consecutivos.

Cuando está destinada a administración oral, la tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o el medicamento que comprende la misma, puede estar en forma sólida o líquida, donde las formas semisólidas, semilíquidas, en suspensión y gel están incluidas dentro de las formas consideradas en el presente documento como sólido o líquido.

La tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un medicamento que comprende la misma, se puede preparar para su administración usando una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Se describen ejemplos de formulaciones y portadores farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E. W. Martin.

Como una composición sólida para la administración oral, la tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede formularse en polvo, gránulo, comprimido formado por compresión, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea o formas similares. Tal composición sólida contiene típicamente uno o más diluyentes o portadores inertes. Cualquier excipiente inerte que se use comúnmente como portador o diluyente puede usarse en las composiciones de la presente invención, tal como azúcares, polialcoholes, polímeros solubles, sales y lípidos. Los azúcares y polialcoholes que pueden emplearse incluyen, sin limitación, lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol. Los polímeros solubles ilustrativos que pueden emplearse son polioxietileno, poloxámeros, polivinilpirrolidona y dextrano. Las sales útiles incluyen, sin limitación, cloruro de sodio, cloruro de magnesio y cloruro de calcio. Los lípidos que pueden emplearse incluyen, sin limitación, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de glicerol, glucolípidos y fosfolípidos.

Además, pueden estar presentes uno o más de los siguientes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes tales como ácido algínico, alginato de sodio, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio; emolientes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente saporífero tal como menta, salicilato de metilo o saporífero de naranja; y un agente colorante.

Cuando las composiciones de tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se encuentran en forma de cápsula (por ejemplo, una cápsula de gelatina), esta puede contener, además de materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como polietilenglicol, ciclodextrina o un aceite graso.

Las composiciones de tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, pueden estar en forma de líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser útil para la administración oral o para el suministro mediante inyección. Cuando están destinadas a administración oral, las composiciones de tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, pueden comprender uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y un potenciador del sabor. En composiciones de tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para administración mediante inyección, también se pueden incluir uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizante y agente isotónico.

La vía de administración preferida es la administración parenteral que incluye, pero sin limitación, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, intranasal, intracerebral, intraventricular, intratecal, intravaginal o transdérmica. El modo de administración preferido se deja a criterio del médico y dependerá en parte del lugar de la afección médica (tal como el lugar del cáncer). En una realización más preferida, la tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o el medicamento que comprende la misma, se



administra por vía intravenosa.

Las formas líquidas de tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o del medicamento que comprende la misma, pueden ser soluciones, suspensiones u otra forma similar, y también pueden incluir uno o más de los siguientes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferentemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tales como monoglicéridos o diglicéridos sintéticos, polietilenglicoles, glicerina u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabeno; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La combinación o composición parenteral se pueden introducir en una ampolla, una jeringuilla desechable o un vial multidosis fabricado con vidrio, plástico u otro material. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido.

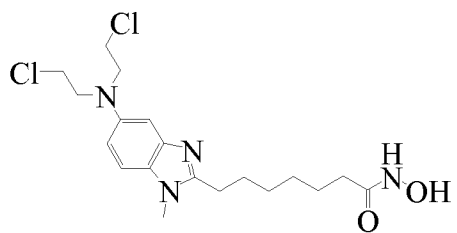
La tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o el medicamento que comprende la misma, se puede administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección en bolo, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos y preferentemente mediante bolo.

En el documento WO2013/040286 se desvelan ejemplos de composiciones que comprenden tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La presente invención se comprenderá adicionalmente mediante la consideración de los siguientes ejemplos no limitantes.

### Ejemplos

En los siguientes ejemplos, la tinostamustina se denomina EDO-S101 y tiene la siguiente fórmula:



EDO-S101 puede prepararse como se describe en el Ejemplo 6 del documento WO-A-2010/085377.

### 30 Materiales y métodos

#### Actividad antitumoral de EDO-S101 frente a diferentes modelos de xenoinjerto de sarcoma de tejidos blandos humano

##### EDO-S101 y compuestos de control

- Se proporcionó EDO-S101 por EDO MundiPharma y se sintetizó como se describe en el Ejemplo 6 del documento WO-A-2010/085377.
- El irinotecán se adquirió en Actavis.
- La doxorubicina se adquirió en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO.

##### Sistema de ensayo: Ratones

Los experimentos se realizaron con ratones lampiños atímicos hembra, de 9-10 semanas de edad obtenidos en Harlan Laboratories (Udine, Italia). Se mantuvieron en condiciones libres de patógenos específicos con temperatura y humedad constantes, de acuerdo con las directrices institucionales. Los ratones se identificaron mediante una etiqueta en la oreja.

##### Grupos de estudio y regímenes de tratamiento

Los grupos de estudio se enumeran a continuación (al menos ocho ratones para cada grupo):

- Vehículos
- EDO-S101 80 mg/kg i.v. en dosis única
- EDO-S101 60 mg/kg i.v. una vez a la semana cada tres semanas (q7dx3, tiempo de observación de una semana seguido de un ciclo posterior eventual)
- EDO-S101 40 mg/kg i.v. una vez a la semana cada tres semanas (q7dx3, tiempo de observación de una semana seguido de un ciclo posterior eventual)

- Irinotecán (modelo TC-71) o doxorubicina (modelo DD013)

Se administró EDO-S101 i.v. en un volumen de 10 ml/kg. Se administró irinotecán a razón de 50 mg/kg por vía intravenosa, una vez a la semana durante tres semanas, en un volumen de 10 ml/kg. Se administró doxorubicina a razón de 8 mg/kg por vía intravenosa, una vez a la semana durante dos semanas, en un volumen de 10 ml/kg.

#### Actividad antitumoral y tolerabilidad del fármaco

Se controló el crecimiento tumoral de los ratones dos o tres veces a la semana (dependiendo de la tasa de crecimiento tumoral, para evitar estrés innecesario a los animales) mediante un calibrador Vernier. Los ratones se sacrificaron cuando el tumor alcanzó un peso medio de  $2 \pm 0,5$  g. La actividad antitumoral se expresará como % de T/C, donde T y C fueron el peso tumoral medio de los grupos tratados y de control, respectivamente. Los ratones se monitorizaron diariamente y se pesaron al menos dos veces por semana. La tolerabilidad se evaluó sobre la base de la pérdida de peso corporal (PPC) y la observación clínica.

#### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software GraphPad Prism versión 6.01 (GraphPad software, Inc., La Jolla, CA, EE.UU.). Se realizó la prueba ANOVA para evaluar si había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados y de control.

#### Ejemplo 1

##### Actividad antitumoral y tolerabilidad del fármaco en el modelo de sarcoma de Ewing TC-71

Se inocularon por vía subcutánea  $5 \times 10^6$  células TC-71 en el costado derecho de los ratones. Las masas tumorales en crecimiento se midieron con la ayuda de un calibrador Vernier y los pesos tumorales ( $1 \text{ mm}^3 = 1 \text{ mg}$ ) se calcularon mediante la fórmula: longitud x (anchura)<sup>2</sup>/2. Cuando la carga tumoral alcanzó aproximadamente 100 mg, los ratones se asignaron al azar en los grupos experimentales y se inició el tratamiento.

La figura 1 muestra la actividad antitumoral de la EDO-S101 administrada en diferentes dosis y programas a ratones portadores de TC-71. Tanto la EDO-S101 administrada en dosis única de 80 mg/kg como de 60 mg/kg q7dx3 fueron extremadamente eficaces para reducir el crecimiento tumoral con una T/C óptima registrada el día 21 del 0,5 % y el 1 %, para dosis de 80 mg/kg y 60 mg/kg, respectivamente.

El tratamiento con EDO-S101 dio como resultado regresiones tumorales sostenidas en todos los ratones tratados con regresiones completas (RC) en 4 de 8 y 3 de 8 ratones en los grupos de 80 mg/kg y 60 mg/kg, respectivamente. La administración de un segundo ciclo de tratamientos a 80 y 60 mg/kg retrasó aún más el crecimiento tumoral sin poder detenerlo. Al final del experimento, un ratón del grupo que recibió 80 mg/kg y dos ratones del grupo de 60 mg/kg seguían en RC.

La EDO-S101 administrada a razón de 40 mg/kg q7dx3 fue eficaz para detener el crecimiento tumoral en comparación con tumores no tratados con una T/C óptima del 24 % (día 21). Aunque el tratamiento con EDO-S101 bajo este régimen de dosis dio como resultado un retraso en el crecimiento tumoral, no se observó regresión tumoral en el volumen del tumor. Al grupo tratado con 40 mg/kg de EDO-S101 no se le administró un segundo ciclo de dosis debido a las dimensiones del tumor (PT medio de 1055,5 mg el día 30).

Se usó irinotecán como control positivo. La administración de 50 mg/kg de irinotecán q7dx3 a ratones portadores de tumor dio como resultado la regresión tumoral en todos los ratones, exhibiendo 4 ratones una RC sostenida hasta la conclusión del experimento. La T/C óptima registrada fue del 0,4 % el día 21.

Los pesos de los tumores para cada animal y día se indican en la Tabla 1. El análisis estadístico se indica en la Tabla 2.

Los tratamientos con EDO-S101 a razón de 40 mg/kg fueron bien tolerados con una PPC máxima del 5,4 % registrada el día 10, 24 h después de la administración de la primera dosis. Un ratón del grupo fue encontrado muerto por razones desconocidas, probablemente no atribuibles al fármaco, ya que todos los demás ratones del grupo de tratamiento no mostraron signos de toxicidad. En el grupo tratado con 60 mg/kg de EDO-S101 se observó una PPC máxima del 11,7 % el día 25, 48 h después de la administración de la tercera dosis. El segundo ciclo pareció ser bien tolerado con una PPC consistentemente <9 % para todos los regímenes de dosis. Con la dosis más alta de 80 mg/kg de EDO-S101, se observó una pérdida de peso corporal máxima del 19,3 % el día 14, 5 días después de la administración, lo que indicaba cierta toxicidad relacionada con la dosis. No obstante, los ratones se recuperaron en 10 días (día 24) y toleraron el segundo ciclo sin una pérdida significativa de peso corporal. El irinotecán a razón de 50 mg/kg fue bien tolerado con una PPC máxima del 7,5 % registrada el día 25. La Tabla 3 indica el peso corporal registrado a lo largo del experimento.

Se demostró que EDO-S101 es eficaz contra el sarcoma de Ewing. Una dosis de 60 mg/kg de EDO-S101, administrada q7dx3, resultó ser la mejor opción tanto en términos de eficacia como de tolerabilidad.

Tabla 1. Peso del tumor TC-71 (mg) durante la evaluación *in vivo* de EDO-S101 (tratamientos iniciados el día 9).

<b>Vehículos</b>	<b>Días desde el inóculo</b>					
<b>N.º</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>18</b>	<b>21</b>
744	178,9	341,7	691,8	1415,0	2070,9	1965,7
702	149,6	316,3	615,0	667,8	851,4	1018,5
741	130,8	300,9	681,7	1105,6	1325,0	2596,4
756	102,1	158,4	177,5	258,9	234,3	286,0
711	93,9	260,3	552,7	1177,2	1360,1	2373,9
754	79,1	201,7	356,4	608,2	931,6	1524,5
719	56,8	142,7	262,9	519,4	767,0	1411,6
705	32,0	79,2	157,1	283,4	380,7	448,3
<b>media</b>	<b>102,9</b>	<b>225,2</b>	<b>436,9</b>	<b>754,4</b>	<b>990,1</b>	<b>1453,1</b>
<b>e.e.</b>	<b>17,2</b>	<b>33,3</b>	<b>79,3</b>	<b>151,8</b>	<b>208,4</b>	<b>298,4</b>

EDO 80		Días desde el inóculo															
N.º	9	11	14	16	18	21	23	25	28	30	32	35	38	42	45	49	
710	222,4	369,7	209,5	124,6	68,6	23,4	16,8	38,4	117,5	220,0	340,2	319,1	239,8	598,5	790,9	1094,7	
747	133,9	200,9	68,4	34,0	8,3	3,4	2,1	3,8	4,1	18,1	64,8	49,1	32,6	77,8	209,0	481,3	
712	113,7	133,4	34,6	11,8	7,4	5,3	8,6	14,0	59,4	185,0	238,3	343,5	310,8	1030,8	1741,1	3462,7	
758	97,0	118,7	32,5	10,2	3,1	10,0	35,1	74,0	203,9	415,0	594,3	692,9	670,0	1865,6	2763,5	4619,8	
738	83,4	55,8	24,2	8,0	4,3	1,0	2,4	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	
726	80,5	65,3	15,6	5,9	7,1	2,5	1,2	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	
716(nn)	57,3	49,8	11,4	3,2	2,3	RC	RC	4,1	4,8	9,7	67,8	68,2	43,4	211,3	359,3	803,9	
727	45,5	45,0	17,0	6,8	4,9	5,4	RC	RC	4,6	23,2	56,2	74,5	75,1	191,6	378,9	515,2	
media	104,2	129,8	51,7	25,6	13,2	7,3	11,0	26,9	65,7	126,3	199,8	225,9	204,0	601,9	944,7	1657,1	
e.e.	19,7	39,2	23,4	14,6	7,9	2,9	5,4	13,4	33,2	58,6	78,6	92,1	87,7	244,4	361,9	633,2	

EDO 60		Días desde el inóculo																
N.º	9	11	14	16	18	21	23	25	28	30	32	35	38	42	45	49	53	56
709	304,5	394,6	307,3	187,0	122,1	77,3	108,1	94,0	66,2	88,0	195,4	295,9	345,1	562,9071	889,1	971,4	1459,1	2228,2
723	124,5	149,3	81,3	29,3	9,6	2,1	0,4	1,1	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC
749	100,8	134,2	71,3	35,4	29,0	17,0	31,9	48,5	28,4	77,1	161,5	201,8	307,2	681,301	725,2	858,8	1050,5	2084,3
740	87,5	64,9	29,0	11,5	6,2	3,3	5,7	5,7	13,6	41,0	185,8	224,9	322,5	589,6573	1089,8	1414,8	2074,7	2978,8
721	82,1	141,3	51,6	23,9	12,2	5,5	0,6	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC
735	70,7	60,8	20,5	10,7	3,4	3,6	2,1	9,0	3,3	8,9	37,0	41,1	44,6	113,6766	246,5	475,3	623,0	1546,2
713	52,7	70,8	32,0	8,6	7,9	3,3	3,3	3,2	2,9	3,7	17,2	11,6	10,0	35,99503	56,1	102,8	179,3	380,7
729	26,2	26,9	16,1	7,5	3,4	0,7	0,6	1,3	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC
media	106,1	130,4	76,1	39,2	24,2	14,1	19,1	23,2	22,9	43,7	119,4	155,1	205,8	396,7	601,3	642,0	906,2	1549,1
e.e.	30,2	40,9	34,1	21,4	14,3	9,2	13,3	13,4	11,8	17,2	38,2	55,0	73,4	133,4	194,9	219,6	317,9	459,2

EDO 40		Días desde el inóculo										
N.º	9	11	14	16	18	21	23	25	28	30	32	
720	210,6	398,0	482,6	732,9	1028,4	1377,1	1901,8	1964,4	2668,1	3428,9	3598,6	
739	147,7	222,8	244,5	274,3	437,5	312,3	377,8	473,5	420,1	513,3	650,1	
701 (759)	112,5	185,7	150,6	208,5	227,9	174,8	329,7	349,6	515,7	927,1	1375,3	
730	110,5	145,9	130,2	127,4	176,0	194,1	273,0	257,3	405,6	763,7	1254,2	
707	85,6	159,8	133,7	129,2	114,7	132,0	220,8	299,0	505,4	793,9	1384,8	
745	72,3	110,1	93,9	151,1	225,3	217,6	458,2	456,3	570,1	827,6	1164,4	
751	51,9	EM										
734	37,4	40,4	28,7	31,8	25,7	30,6	39,9	35,8	51,6	134,4	205,0	
media	103,5	180,4	180,6	236,4	319,3	348,4	514,5	548,0	733,8	1055,5	1376,1	
e.e.	19,8	42,4	56,0	87,5	127,5	174,5	236,6	242,4	328,8	408,2	405,3	

Irinotecán		Días desde el inóculo														
N.º	9	11	14	16	18	21	23	25	28	30	32	35	38	42	45	49
746	316,8	273,1	87,8	99,6	44,2	9,6	13,2	9,9	6,8	15,4	83,7	223,4	713,8	2687,8	2443,2	2887,4
731	124,6	90,6	16,6	41,5	11,3	2,4	1,7	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC
753	103,5	45,7	9,9	23,8	8,8	6,1	5,4	3,3	1,5	2,7	8,2	42,7	105,6	327,2	627,6	1184,6
708	88,1	63,3	17,1	72,8	28,1	7,5	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC
715	77,9	51,1	13,3	5,1	1,9	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC
737	61,1	31,1	9,3	7,0	2,3	1,9	1,6	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC	RC
732	51,2	28,2	7,3	6,9	5,1	2,2	9,2	7,2	3,3	3,8	12,1	36,0	74,5	346,6	589,7	1244,3
704	28,4	27,9	19,2	22,9	16,6	12,9	10,8	3,1	2,5	2,6	9,2	53,8	145,5	199,0	305,0	316,1
media	106,4	76,4	22,6	35,0	14,8	6,1	7,0	5,9	3,5	6,1	28,3	88,9	259,8	890,2	991,4	1408,1
e.e.	31,9	29,1	9,4	12,2	5,2	1,6	0,6	1,7	1,2	3,1	18,5	45,0	152,0	600,1	489,3	536,8

EM: Encontrado muerto

RC: Respuesta completa

Tabla 2. Actividad antitumoral de EDO-S101 frente al xenoinjerto de sarcoma de Ewing TC-71: Análisis estadístico

	Días desde el inóculo			
	14	16	18	21
Vehículos frente a EDO 80	p<0,05	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Vehículos frente a EDO60	p<0,05	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Vehículos frente a EDO40	ns	p<0,001	p<0,0001	p<0,0001
Vehículos frente a irinotecán	p<0,01	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

Tabla 3. Peso corporal del ratón (g) durante la evaluación *in vivo* de EDO-S101 en xenoinjerto de sarcoma de Ewing TC-71 (tratamientos iniciados el día 9).

Vehículos	Días desde el inóculo tumoral										
	N.º	9	10	11	14	16	18	21			
744	28,3	27	28,3	28,9	29,7	30,2	30,2	25,8			
702	24,3	23,5	24,6	25,2	25,7	24,6	24,6	24,8			
741	29,8	28,8	30,1	30,8	31,5	31,4	31,4	32			
756	28,3	27,5	27,9	28,2	28,4	28,4	28,4	27,6			
711	25,3	25,9	26,6	27,7	28,2	28,7	28,7	28,2			
754	27,9	26,8	27,4	27,7	28,8	29,8	29,8	29,9			
719	28,3	27,7	28,7	29,2	30	30,1	30,1	30			
705	28,1	26,9	27,6	27,9	25,7	28,8	28,8	29			
Media	27,5	26,8	27,7	28,2	28,5	29,0	29,0	28,4			
e.e.	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8			
% de PPC	0,0	-2,8	0,4	2,4	3,5	5,3	5,3	3,2			

EDO 80		Días desde el inóculo tumoral																	
N.º	9	10	11	14	16	18	21	23	25	28	30	32	35	38	42	46	49		
710	28,4	25,1	24,9	21,8	23,3	24,1	25,7	26,1	27	27,9	28,2	27,4	24,4	24,4	26,3	28,6	29,8		
747	25,3	22,8	22,6	19,4	19,7	22,2	22,6	23,8	25,1	25,4	25,3	24,9	21,9	21,8	23,1	25,3	26		
712	26,1	24	23,5	22,4	24,2	24,8	26,5	26,6	27,9	28,7	27,3	26,6	24,8	25,1	27	28,3	30		
758	26,6	24,8	24,7	23,5	25,1	26	26,2	26,6	27,7	28,1	27,9	27,4	26,1	25,3	28	30	32,3		
738	28,5	26,8	26	23,2	24,8	27	27,4	27,9	28,8	30,9	29,7	29	26,6	26	28,2	29,2	31		
726	27,5	24,4	24,4	23,2	24,4	26,1	26,3	26,6	27	28,5	27,9	27,4	24,8	25	26,6	28	28,3		
716(nm)	32	28,6	27,9	23,8	26,9	28	29,6	30,1	31,4	32,6	32,2	31,8	27,4	27,6	30,9	32,5	34,1		
727	28,7	25,5	24,3	22,7	22,9	23,5	25,2	25,2	27,2	29	29,2	29,4	25,1	24,8	26,5	28,2	29,9		
Media	27,9	25,3	24,8	22,5	23,9	25,2	26,2	26,6	27,8	28,9	28,5	28,0	25,1	25,0	27,1	28,8	30,2		
e.e.	0,7	0,6	0,6	0,5	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,8	0,7	0,7	0,6	0,6	0,8	0,7	0,9		
% de PPC	0,0	-9,5	-11,1	-19,3	-14,3	-9,6	-6,1	-4,6	-0,4	3,6	2,1	0,4	-9,9	-10,4	-2,9	3,1	8,2		
EDO 60		Días desde el inóculo tumoral																	
N.º	9	10	11	14	16	18	21	23	25	28	30	32	35	38	42	46	49	53	56
709	26,7	24,4	24,4	24	24,8	24,8	24,6	25	24,1	25	24,8	26,3	25,8	25,8	25,5	25,1	25,7	27	29,2
723	25,4	25,3	25,1	24,4	25,4	23,5	20,9	21,2	20,9	21,5	22,2	21,9	21	22,8	21,8	20,7	21,2	22,9	23,8
749	27,9	25,5	25,3	25	25,9	24,4	24,7	25,1	23,5	25	25,3	26,8	25,9	24,8	25,7	25,5	25,7	26,6	28
740	27,6	25,7	25,5	25,8	27	26,2	26	26,6	25,7	26,8	27,4	27,4	25,7	27,4	27,5	26,9	27	29,6	30
721	29,2	27,2	26,6	27,4	27,4	26,1	26	25,7	25,3	26,2	27	28,5	27,5	27,3	25,8	24,8	26,1	27,1	29,1
735	29,2	28,1	27,2	27,7	28,7	27,4	27,9	27,8	26,6	27,8	28,3	28,7	27,4	27,8	28,3	27,3	27	28,1	30
713	26,5	24,1	23,6	24,5	25	24,8	25	24,8	25,7	25,6	25,6	26,5	25,8	25,8	26	25,7	25,7	26,3	27,9
729	28,1	24,8	24	24	25,2	24	23,9	24	23,1	24,3	24	25,3	23,8	24,4	25,7	25	24,4	26,1	27
Media	27,6	25,6	25,2	25,4	26,2	25,2	24,9	25,0	24,4	25,3	25,6	26,4	25,4	25,8	25,8	25,1	25,4	26,7	28,1
e.e.	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,7	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
% de PPC	0,0	-7,0	-8,6	-8,1	-5,1	-8,8	-9,8	-9,2	-11,7	-8,3	-7,3	-4,2	-8,0	-6,6	-6,5	-8,9	-8,1	-3,1	2,0

EDO 40		Días desde el inóculo tumoral														
N.º		9	10	11	14	16	18	21	23	25	28	30	32			
720		29,7	28,7	29,3	29,6	31,5	30	30,4	31,7	30,9	33,8	35	36			
739		26,4	25,4	25,7	26	26,3	25,3	24,7	25,3	24,2	25,5	25,7	26,8			
701 (759)		26,2	24,9	25,2	25,5	26,2	24,8	25,4	26,2	25,2	27	27,3	27,3			
730		27,8	25,7	26,2	27	26,8	26,2	26,1	26,8	26,1	27	27,6	28,1			
707		27,7	25,8	25,4	26,4	28,1	25,8	26,8	27,9	27,3	28,6	29,6	28,7			
745		24,8	22,9	23,6	24,8	24,8	24,3	24	25	24,4	25,5	26,6	26,5			
751	EM	28,3														
734		25,4	25,7	26,2	26,9	26,8	26,5	26,1	27	25,7	26,3	27,4	27,2			
Media		27,0	25,6	25,9	26,6	27,2	26,1	26,2	27,1	26,3	27,7	28,5	28,7			
e.e.		0,6	0,6	0,6	0,5	0,8	0,7	0,7	0,8	0,8	1,0	1,1	1,2			
% de PPC		0,0	-5,4	-4,0	-1,6	0,7	-3,4	-3,0	0,3	-2,9	2,3	5,3	6,0			

Irinotecán		Días desde el inóculo tumoral														
N.º		9	10	11	14	16	18	21	23	25	28	30	32	35	38	42
746		27,7	25,3	25,7	25,3	26,2	25,7	26,7	26,2	25,3	27,2	27	27	28,3	27,3	29,4
731		29,4	26,5	26,9	27,3	28,1	26,6	27,4	27	26,3	28,1	28,5	28,5	30,2	28,9	30,9
753		28,6	26,7	26,7	28	27,7	27,1	27,1	27	25,7	26,1	27	27,4	27,3	26,1	27,4
708		25,7	24	23,5	25,5	25,5	24,9	24,5	24,7	24,4	24,2	25,3	25,2	25,9	26,1	26,1
715		29,4	26,6	26	27,9	27,9	26,6	27	27,1	25,7	27	27,4	27,4	28,7	26,8	28,6
737		26,1	24,9	25,3	26,2	25,7	25,5	26	26,2	25	26,6	27	26,6	27,1	26,6	28
732		26	26	26,1	26,6	26,3	25,8	26	26,6	25,8	26,9	27	26,3	27,9	28,1	28,6
704		26,8	25,6	24,8	26,9	27,5	25,4	25,7	26,6	24,7	25,6	27,6	27,6	28,2	28	29,1
Media		27,4	25,8	25,6	26,9	27,0	26,0	26,2	26,5	25,4	26,4	27,1	27,0	27,9	27,2	28,4
e.e.		0,6	0,4	0,4	0,3	0,4	0,3	0,4	0,3	0,2	0,4	0,3	0,4	0,5	0,4	0,5
% de PPC		0,0	-6,1	-6,6	-1,9	-1,7	-5,3	-4,3	-3,5	-7,5	-3,9	-1,1	-1,6	1,7	-0,7	3,5

EM: Encontrado muerto  
RC: Respuesta completa



## Ejemplo 2

## Actividad antitumoral y tolerabilidad del fármaco en el modelo de sarcoma desdiferenciado DD013

- 5 El liposarcoma desdiferenciado DD013 se estableció y se mantuvo en ratones atímicos como se describe en Frapolli R. *et al* Clin Cancer Res 2010 16: 4958-4967. Brevemente, los xenoinjertos se obtuvieron trasplantando fragmentos de tumor de 3-4 mm s.c. en los costados de los ratones. Las masas tumorales en crecimiento se midieron con la ayuda de un calibrador Vernier y los pesos tumorales (PT,  $1 \text{ mm}^3 = 1 \text{ mg}$ ) se calcularon mediante la fórmula: longitud x (anchura)<sup>2</sup>/2. Cuando la carga tumoral alcanzó aproximadamente 200-400 mg, los ratones se asignaron al azar en los grupos experimentales.

La figura 2 muestra la actividad antitumoral de la EDO-S101 administrada en diferentes dosis y programas a ratones portadores de DD013. Los segundos ciclos se administraron cuando los tumores comenzaron a crecer de nuevo los días 50, 58 y 72 para dosis de EDO-S101 de 40, 80 y 60 mg/kg, respectivamente. El tratamiento de ratones portadores de tumor con EDO-S101 (80 y 60 mg/kg) indujo la detención del crecimiento tumoral con una T/C óptima el día 50 del 18 % y el 14 %, para 80 y 60 mg/kg, respectivamente. A pesar de valores T/C similares para estos regímenes de dosis, la administración de 60 mg/kg q7dx3 dio como resultado una detención más sostenida del crecimiento tumoral, en comparación con la administración de una dosis única de 80 mg/kg. La administración de un segundo ciclo de EDO-S101 (60 mg/kg) detuvo el crecimiento tumoral sostenido y redujo significativamente el crecimiento tumoral durante un período prolongado hacia la conclusión del experimento. También se observó una detención del crecimiento tumoral tras la administración de un segundo ciclo en el grupo que recibió 80 mg/kg de EDO-S101.

Los ratones tratados con EDO-S101 (40 mg/kg) q7dx3 revelaron un crecimiento tumoral reducido, pero sin una detención completa. La administración del segundo ciclo de tratamiento, sin embargo, promovió la detención del crecimiento tumoral bajo este régimen de dosis. La T/C óptima fue del 27,2 % el día 50.

Se usó doxorubicina como control positivo. La administración de 8 mg/kg de doxorubicina q7dx2 dio como resultado una tasa de crecimiento tumoral reducida en comparación con el control negativo, con una T/C óptima del 34,1 %. No se observó detención del crecimiento tumoral en ratones tratados con doxorubicina. Los pesos de los tumores para cada animal y día se indican en la Tabla 4. El análisis estadístico se indica en la Tabla 5.

Se registró una PPC <5 % en todas las dosis y programas. Se sacrificó un ratón del grupo tratado con 80 mg/kg de EDO-S101 debido a una PPC rápida >30 % que se produjo entre los días 75 y 79 desde el inóculo (aproximadamente tres semanas después de la administración del segundo ciclo) de los tratamientos.

La autopsia no reveló causas de muerte detectables macroscópicamente. La doxorubicina a razón de 8 mg/kg fue bien tolerada con una PPC máxima del 5,2 % registrada el día 33. La Tabla 6 indica el peso corporal de los ratones registrado a lo largo del experimento.

40 Tabla 4. Peso del tumor DD0113 (mg) durante la evaluación *in vivo* de EDO-S101 (tratamientos iniciados el día 23).

Vehículos		Días desde el inóculo							
N.º	23	26	29	33	36	40	43	47	50
5	389,8	534,0	830,6	1138,4	1630,3	2043,6	2584,8	3155,1	3991,9
20	272,3	420,7	600,3	839,1	1043,5	1436,5	1723,4	2182,9	2403,8
34	246,5	353,8	551,5	670,0	931,2	1148,0	1417,8	1682,9	2114,3
69	224,6	208,9	272,4	458,5	524,2	775,6	948,2	1139,0	1593,6
17	187,0	358,8	471,1	813,2	1023,0	1489,2	1702,9	2394,3	3198,3
11	159,0	286,4	401,9	784,3	924,7	1346,0	1843,4	2206,4	2947,1
16	118,3	139,0	159,3	251,3	259,6	304,2	302,1	372,1	395,4
29	102,5	174,7	197,2	324,8	353,9	606,3	630,8	746,7	972,6
10	93,2	149,7	169,3	235,0	306,9	543,2	649,3	955,2	1279,3
Media	199,2	291,8	406,0	612,7	777,4	1077,0	1311,4	1648,3	2099,6
e.e.	31,9	45,3	76,5	104,1	150,8	186,5	244,1	302,9	385,5

EDO40		Días desde el inóculo																	
N.º		23	26	29	33	36	40	43	47	50	54	58	62	65	69	72	75	79	83
3	376,6	541,5	577,2	733,4	740,0	853,1	874,8	951,5	1015,8	1218,3	1198,4	1270,3	1227,3	1303,1	1437,5	1469,1	1640,1	1758,9	2103,7
49	272,5	407,4	528,9	620,3	636,3	647,3	620,0	867,8	910,3	849,1	939,5	1057,1	1277,6	1503,3	1078,7	1076,6	1320,3	1083,6	1649,4
46	234,4	341,7	304,2	386,0	313,7	394,8	382,2	374,0	477,7	400,9	371,1	405,2	409,0	425,4	560,8	394,8	526,5	588,6	820,3
43	224,8	312,6	326,8	398,8	375,3	445,1	452,6	447,7	675,3	647,5	778,6	690,9	866,7	909,6	836,1	876,4	1023,8	1294,1	1450,6
36	191,1	284,8	350,2	400,6	376,9	470,3	614,9	502,6	556,8	641,5	526,9	706,2	485,1	447,9	438,2	429,0	387,3	391,4	457,1
35	172,9	244,9	315,8	410,8	408,8	402,2	419,5	504,6	593,9	566,8	517,8	694,4	740,8	712,8	702,4	742,0	854,9	677,5	994,3
44	124,8	208,4	218,0	307,5	294,7	363,7	359,8	551,2	509,8	653,1	678,7	795,3	906,7	742,0	638,6	670,3	755,9	567,8	1055,8
58	103,7	138,3	150,5	165,2	125,0	150,4	143,6	155,1	166,1	138,4	148,4	127,1	153,2	124,4	146,3	117,4	144,0	83,9	95,8
54	86,8	72,8	101,4	127,5	151,8	174,0	194,8	211,9	228,8	270,3	238,9	271,1	247,5	223,2	267,4	229,4	271,2	173,5	245,9
Media	198,6	283,6	319,2	394,4	380,3	433,4	451,3	507,4	570,5	599,5	584,1	677,9	677,8	703,2	669,8	686,1	756,8	683,9	935,9
e.e.	30,5	47,0	52,4	64,3	67,2	72,5	75,4	88,3	92,6	106,1	110,7	121,6	134,9	155,8	138,1	142,1	162,8	176,2	223,5
EDO 60		Días desde el inóculo																	
N.º		23	26	29	33	36	40	43	47	50	54	58	62	65	69	72	75	79	83
39	380,7	581,5	713,8	959,2	752,3	858,2	788,1	784,4	753,8	868,2	882,4	887,6	998,1	1344,4	1654,5	1698,0	1977,8	1774,9	1753,1
23	270,8	439,5	542,7	709,9	694,9	638,0	594,1	617,7	533,9	584,0	420,0	395,4	352,1	347,7	414,7	457,6	571,8	335,3	396,9
7	256,0	349,4	408,5	434,0	374,9	442,3	396,4	372,6	327,6	225,0	265,4	217,1	125,3	142,7	188,6	170,8	172,6	86,5	125,1
40	208,0	277,6	245,2	230,8	195,0	178,1	196,5	182,6	176,0	134,2	150,8	153,4	133,1	96,1	130,6	110,6	132,6	56,8	78,1
53	186,9	282,9	337,8	388,5	320,6	462,9	359,1	384,0	334,2	413,0	404,6	418,0	350,2	371,1	509,4	516,6	555,7	415,0	442,6
42	149,8	149,7	127,5	156,7	151,2	195,4	165,1	150,5	138,1	123,8	134,5	111,0	133,4	86,2	157,5	123,5	152,1	71,0	82,4
68	137,4	162,1	180,6	179,5	215,2	211,0	214,6	209,0	199,7	227,1	187,9	183,0	187,4	191,3	268,5	307,7	256,1	193,9	209,1
52	98,0	93,0	129,5	185,1	1208,1	1215,3	247,2	194,4	257,7	253,8	247,8	255,2	2278,4	367,8	403,5	441,0	404,7	426,4	423,2
51	95,4	117,1	107,7	114,7	95,8	139,7	94,4	96,9	77,1	80,6	56,8	63,9	66,8	63,8	86,1	70,2	58,1	32,7	31,4
Media	199,2	272,5	310,4	373,1	334,2	371,2	339,5	330,2	310,9	321,1	303,3	298,3	291,6	334,6	423,7	432,9	475,7	376,9	393,6
e.e.	31,7	54,4	70,3	96,3	78,7	82,8	75,0	78,3	71,2	85,1	80,5	83,6	94,7	132,9	161,3	167,6	197,7	182,3	178,2

EDO 80		Días desde el inóculo																							
N.º	23	26	29	33	36	40	43	47	50	54	58	62	65	69	72	75	79	83	87	90	94	98	100	103	107
33	361,8410,2399,5456,2466,8569,1500,6626,2686,0708,8920,2943,11025,71144,11339,21250,11330,01450,91616,41617,72114,02225,73065,02981,43037,4																								
56	272,9433,7447,9408,9431,6476,7547,3643,5716,7836,1863,6970,6939,0909,3893,1779,7618,2																								
32	241,0275,2310,3293,6284,2364,0355,5338,2447,7469,2593,4633,0636,4591,5629,6675,2650,1575,5647,4735,11048,71385,71722,41979,32529,3																								
60	225,2338,5335,3271,4280,3279,7255,8321,9447,8456,3628,6680,2670,6550,9619,0634,0690,9509,7823,3987,91242,61194,71733,11845,52157,8																								
59	191,6196,8179,1220,9194,9216,2227,9275,0297,1339,2525,3527,0491,0478,8542,0567,6573,1400,2496,0466,5555,8782,4996,21231,11395,6																								
14	176,4236,0229,9247,0242,1257,3284,6335,7416,1434,6442,9583,0567,8587,8621,4519,9621,4507,9665,8740,1814,4918,11052,71125,61619,3																								
50	118,7145,4182,9151,7168,5140,9164,8167,6184,9213,4248,6199,0201,7164,5206,7185,4212,9115,7136,4153,4240,1164,4303,2320,3476,4																								
37	113,3152,895,7103,9129,4130,0116,997,191,6125,8167,1187,7107,7146,5134,1158,8135,0117,9195,7227,0306,5464,1413,3529,9745,4																								
38	81,589,080,4105,2109,8119,3109,5132,0171,9186,3212,9219,1222,7211,1248,6277,5245,2122,5171,6182,9285,8282,5392,7396,4619,0																								
Media	198,0253,1251,2251,0256,4283,7284,8326,3384,4418,9511,4549,2540,3531,6581,5560,9564,1475,0594,1638,8826,0927,21209,81301,21572,5																								
e.e.	29,540,343,341,341,852,952,465,573,579,190,8100,1107,1112,6125,3113,4119,3155,3172,3176,4226,0239,1332,0327,1333,6																								

Doxorrubicina		Días desde el inóculo															
N.º	23	26	29	33	36	40	43	47	50	54	58	62	65	69	72	75	
25	302,2	464,9	492,1	566,5	549,6	578,4	529,7	623,2	561,6	776,7	819,5	955,7	960,1	1238,0	1440,5	1747,2	
57	277,0	410,3	380,4	526,0	572,5	652,6	810,5	800,6	1087,6	1060,5	1324,9	1686,9	1836,1	2045,0	2313,3	2786,0	
65	253,6	365,9	478,9	691,7	610,4	762,1	868,0	1056,8	1194,0	1306,3	1508,4	1777,9	2144,7	2383,0	2810,6	3155,1	
61	228,6	384,0	477,1	549,0	519,4	750,9	780,2	1025,8	996,7	1175,7	1392,3	1604,2	1949,8	2019,6	2245,9	2700,8	
12	196,0	308,8	398,0	444,0	503,4	531,1	575,9	669,1	680,6	807,3	998,2	1087,3	1415,2	1526,2	1770,1	2034,9	
21	178,0	283,4	313,2	344,6	361,9	424,1	420,0	636,6	642,9	620,9	733,0	777,9	837,9	909,3	1114,8	1086,0	
62	147,0	232,9	252,9	295,0	345,6	401,6	428,4	529,5	583,1	693,3	855,0	1128,3	1390,9	1605,4	1904,1	2058,0	
8	114,2	124,9	147,9	150,3	240,6	244,9	263,0	430,2	405,8	465,0	563,7	667,3	744,7	834,8	903,5	1112,1	
64	97,6	87,4	89,3	115,0	128,9	151,8	212,3	224,5	292,0	387,3	428,2	471,1	532,1	860,3	908,8	1057,2	
Media	199,3	295,3	336,6	409,1	425,8	499,7	543,1	666,3	716,0	810,3	958,1	1128,5	1312,4	1491,3	1712,4	1970,8	
e.e.	23,9	42,7	49,2	65,6	55,1	71,1	79,1	89,1	103,4	104,8	126,1	156,3	192,6	191,0	224,3	264,0	

moribundo sacrificado

† moribundo sacrificado

Tabla 5. Actividad antitumoral de EDO-S101 frente a xenoinjerto de liposarcoma desdiferenciado DD013: Análisis estadístico

		Días desde el inóculo				
		36	40	43	47	50
Vehículos frente a EDO 80	p<0,05		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Vehículos frente a EDO60	p<0,01		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Vehículos frente a EDO40	ns		p<0,001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Vehículos frente a doxorubicina	ns		p<0,01	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

Tabla 6 Peso corporal del ratón (g) durante la evaluación *in vivo* de EDO-S101 en xenoinjerto de liposarcoma desdiferenciado DD013 (tratamientos iniciados el día 23).

Vehículos		Días desde el inóculo								
N.º		23	26	29	33	36	40	43	47	50
5		22,9	22,7	23,1	24,2	25,6	25,7	26,1	26,6	27,7
20		26	27,2	27,4	27,3	28,3	30,1	29,6	30	30,5
34		21,8	21,4	22,1	22,7	23,5	24,6	24,1	25,3	24,7
69		24,1	25,3	27,7	25,6	26,3	26,2	26,7	27,4	28,2
17		20	20,3	20,2	21,5	22,3	22,4	22,6	23,6	25,4
11		25,3	25,8	26,9	27,5	28,1	28,7	29,2	29,2	30,6
16		21,6	22,2	22,7	23	23,7	23,7	24	24,1	25,2
29		21,4	22,7	22,3	23,3	23,5	24,2	23,8	23,9	24,4
10		23	23,6	24,5	24,4	24,8	25,3	25	25,3	25
Media		22,9	23,5	24,1	24,4	25,1	25,7	25,7	26,2	26,9
e.e.		0,6	0,7	0,9	0,7	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8
% de PPC		0,0	2,5	5,2	6,5	9,7	12,0	12,1	14,2	17,3

EDO40		Días desde el inóculo																							
N.º	23	26	29	33	36	40	43	47	50	54	58	62	65	69	72	75	79	83	87	90	94	98	100		
3	23,3	22,7	23,3	23,5	24,1	24,3	24,4	26	26,1	26	25,8	25,6	25,9	26,7	27	27	27,7	28	28,4	29,6	28,8	29,1	28,7		
49	24,8	24,6	26	25,3	25,7	26,9	26,5	27	27,5	27,2	27,2	27,7	27,9	28,9	28,9	29,3	27,8	29,5	28,8	28,4	29,1	29,6	29,2		
46	23,5	23,4	24,8	23,4	24,6	25,2	24,9	26,1	26,1	25,3	25,2	26	25,7	26	26,5	27,1	27,4	27,2	27	27,6	26,8	27,8	27,3		
43	25,5	23,1	25,3	24,5	25,3	25,8	25,7	26,9	26,4	26,4	25,3	27	25	27,3	26,3	27,9	26,5	25,8	26,1	27,3	27,2	28,2	28		
36	21,7	21,8	22,9	22,9	22,7	22,8	23,5	24	24,4	24,6	23,4	23,8	23,3	25,3	24,8	24,9	24,9	25	24,7	25,8	25,3	24,9	24,2		
35	26	25,5	27,1	26,6	26,9	28,2	27,9	28,7	28,7	29	28,7	29,6	29,6	30	30,3	30,6	29,7	30,5	30	31	30,7	31,5	30,3		
44	21,6	20,8	23,2	22,8	23,3	23,2	23,2	25	25,2	24,6	24,3	25,2	24,5	25	25,6	26	25,3	26,4	27	27,2	27,6	27,6	26,8		
58	21,1	21	22,2	21,3	21,6	21,6	21,8	22,4	23,4	22,1	21,9	21,8	21,7	22,4	23,1	23,5	23,8	22,5	22,7	23,6	22,9	22,7	22,2		
54	25	25,9	27,4	27,2	27,1	27,4	27,8	28,3	29,6	28,7	28,4	29,2	28,3	29,2	28,3	29,3	28,8	27,9	28,4	30	28,2	30	29,2		
Media	23,6	23,2	24,7	24,2	24,6	25,0	25,1	26,0	26,4	26,0	25,6	26,2	25,8	26,8	26,8	27,3	26,9	27,0	27,0	27,8	27,4	27,9	27,3		
e.e.	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,8	0,6	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9		
% de PPC	0,0	-1,7	4,6	2,4	4,1	6,1	6,2	10,3	11,7	10,1	8,3	11,0	9,1	13,3	13,3	15,6	13,8	14,3	14,4	17,9	16,0	18,3	15,7		

EDO 60		Días desde el inóculo																										
N.º	23	26	29	33	36	40	43	47	50	54	58	62	65	69	72	75	79	83	87	90	94	98	100	103	107	111	114	118
39	22,1	22,1	23,3	22,7	22,8	22,2	22,7	24,1	24,4	25,5	24,5	24,4	25,1	26	27,1	25,7	25	25,6	25,3	25,9	26,4	27,2	26,5	25,1	25,6	21,4	21,3	21,9
23	22,5	21,2	22,6	21,9	22,9	21,7	22,6	23,9	24,2	23,8	24,1	23,8	23,5	24,1	24,4	25,1	23	23,6	24,1	23,8	23,7	25,3	25,3	25,8	25,6	26	25,5	26
7	24	23,1	24,6	24,8	24,8	24,8	26,1	26,3	26,1	27,4	26,5	27	27,4	27,2	28,2	26,1	25,9	25,4	26,9	26,9	27	28,1	27,1	26,8	26	23,8	26,2	25,6
40	22,8	21,7	22,5	22,2	23,2	22,5	23,5	24,2	24	25,5	24,8	25,2	25,8	25,5	25,8	25,5	24,6	23,8	24,3	24,7	25,5	26,6	25,7	26,4	26,4	27,2	26,3	26,3
53	23,2	22,6	23,6	23,8	24	23,8	24,4	25,3	25,5	26,5	26,5	26	26,6	26,1	26,4	26,1	25,4	26,1	25,9	26,8	26,2	27,3	26,3	27,2	27,2	27,8	27,5	26,8
42	22,9	21,7	23,4	21,9	23	21,6	23,1	27	25,4	24,4	24,8	24,7	24,8	25,3	25,6	25,7	24,1	23,7	24,8	24,7	24,5	25,1	24,4	25	25,5	26,2	25,6	25
68	23,8	23	24,8	24,1	25,2	24,4	25,7	25,2	25,6	25,7	26,7	25,8	25,7	25,3	26,1	27,1	25,9	25,6	25	24,5	23,8	24,5	23,9	23,6	24,9	26,2	25,8	27,3
52	25,3	23	24,9	24,6	25,9	25,3	26,1	27,1	27,4	26,8	27,6	27,7	27	27,2	26,9	28,6	26	26,1	24,6	25,5	28,5	28,9	28,9	29	28,3	28,8	28	29,5
51	23,4	22,2	23,8	22,3	23,4	22,5	23,1	23,8	24,8	24,6	25,3	25,1	25,6	26,5	26,2	24,5	23,2	21	20,6	20,7	21,7	22,6	23,2	22,5	22,1	22,8	21,7	20,8
Media	23,3	22,3	23,7	23,1	23,9	23,2	24,1	25,2	25,3	25,6	25,5	25,5	25,7	25,9	26,3	26,0	24,8	24,5	24,6	24,8	25,3	26,2	25,7	25,7	25,7	25,6	25,3	25,5
e.e.	0,3	0,2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,8	0,9	
% de PPC	0,0	-4,5	1,7	-0,8	2,5	-0,6	3,5	8,0	8,3	9,6	9,5	9,4	10,2	11,0	12,7	11,6	6,2	5,2	5,5	6,4	8,2	12,2	10,1	10,2	10,3	9,6	8,5	9,1

EDO 80		Días desde el inóculo																								
N.º		23	26	29	33	36	40	43	47	50	54	58	62	65	69	72	75	79	83	87	90	94	98	100	103	107
33		26,1	23,4	22,7	25,1	28,3	28,6	28,5	28,4	27,9	27,7	28,7	25,7	27,2	28,7	30,7	30,6	28,7	24,1	25,3	29,2	31	31,1	29,7	25,9	26
56		25,7	23,6	22,6	25,1	27	27,2	26,5	27,9	28,3	28,4	29,8	24,4	24,1	25,1	23,1	21,8	16,6	†							
32		25	22	21,5	24	25,3	27	26	26,1	26,8	26,7	28	23,9	24,7	25,8	27,5	27,4	26,2	21,1	23,9	28	29,1	29,9	28,6	28,3	23,3
60		23,1	21,3	22,2	23,3	25,6	25,7	25	25,4	25,4	25,8	27,4	24	25,2	26	26,5	27,4	26,3	26,8	27,2	28,2	28,9	28	27,6	28,4	28,4
59		24	20,9	21	23,1	24,7	26	25,6	24,6	24,6	25	26,9	22,7	23,1	24,4	26,5	27,2	24,6	25	20,4	18,3	23,3	27,6	27,3	26,7	24,5
14		23,3	20,1	21	21,9	23,8	24,4	25	24,2	24,4	24,5	25	21,9	22,8	24,1	25,2	26,6	24,1	26,3	24,8	26,1	25,9	26,1	26,1	27,1	25,4
50		26,2	22,4	21,6	24,9	26,3	27,9	26,9	27,4	26,3	28	27,6	23,7	24,1	26,4	25,5	27,4	27,6	27,4	27,1	24,4	28,5	28,6	28,1	28,2	27,5
37		22,4	21,6	21,6	22,5	24,2	24	24,2	24,6	23,2	24,8	24,9	23,8	23,1	23,9	25	24,8	26	25,3	24,2	26	26	24,6	25,1	25,4	26,4
38		22,3	21,9	21	23,3	24,6	24,4	24,4	24,4	25,3	25	25	21,4	21,1	22,3	23,4	24,3	21,3	17,1	17,2	23,1	26,7	28	27,7	28,4	27,6
Media		24,2	21,9	21,7	23,7	25,5	26,1	25,8	25,9	25,8	26,2	27,0	23,5	23,9	25,2	25,9	26,4	24,6	24,1	23,8	25,4	27,4	28,0	27,5	27,3	26,1
e.e.		0,5	0,4	0,2	0,4	0,5	0,6	0,5	0,5	0,6	0,5	0,6	0,4	0,6	0,6	0,8	0,8	1,2	1,2	1,2	1,2	0,9	0,7	0,5	0,4	0,6
% de PPC		0,0	-3,4	4,2	1,3	5,9	2,5	8,0	5,9	7,6	8,0	12,2	8,4	8,0	6,3	9,7	13,9	8,8	7,6	5,0	2,9	0,0	2,9	0,4	-0,8	4,6

Doxo		Días desde el inóculo														
N.º	23	26	29	33	36	40	43	47	50	54	58	62	65	69	72	75
25	25,7	25,6	26,1	24,6	25,3	25	25,6	26,9	25,9	25,8	26,1	26,8	24	26,6	26,5	26,9
57	25,2	24,7	24,8	24,4	24,2	25,3	26,3	27	26,8	26,6	26,9	27	27	27,9	27,3	27,8
65	24	23,8	25,4	23,5	24,8	25,3	26,4	27	27	26,1	26	27,3	27,7	29,1	27	25,9
61	22,8	22,7	22,7	22,2	23,4	23,7	24,4	25,7	24,2	24,9	25	26,2	25,6	27,4	26,7	27,1
12	23	22,7	23,1	22	22,8	24,4	24,9	26,2	25,3	25	25,2	26,2	26,2	26,8	27,4	27
21	23,6	22,7	22,7	21,4	21	21,9	23,7	25,3	24,4	23,7	23,8	24,1	24,5	25,1	25,1	25
62	24,5	23,1	24,1	23	24	24,3	24,6	25,7	23,9	25,9	25,7	26,1	26,2	27,6	26,5	27
8	23,6	22,7	23,1	22,3	23,8	24,4	24,6	25,4	25,2	25,4	25,3	26,1	26,1	27	26,8	26,1
64	20,6	19,4	20,4	18,5	20	20,1	21	21,7	21,2	21,3	21,3	22,2	21,5	22,2	21,1	22,2
Media	23,7	23,0	23,6	22,4	23,3	23,8	24,6	25,7	24,9	25,0	25,0	25,8	25,4	26,6	26,0	26,1
e.e.	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,6
% de PPC	0,0	-2,6	-0,3	-5,2	-1,7	0,7	4,0	8,4	5,1	5,5	5,8	8,9	7,4	12,5	10,0	10,3
† moribundo sacrificado																

† moribundo sacrificado

Al comparar el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2, EDO-S101 parece tolerarse mejor en modelos de xenoinjerto DD013, en comparación con los modelos de xenoinjerto TC-71. Se demostró que EDO-S101 es muy eficaz contra el liposarcoma. La dosis de 60 mg/kg administrada q7dx3 resultó ser la mejor elección tanto en términos de eficacia como de tolerabilidad.

### Ejemplo 3

Un estudio de fase 1/2 para investigar la seguridad, la farmacocinética y la eficacia de EDO-S101, una molécula de fusión de inhibición de histona desacetilasa alquilante (HDACi) innovadora, en pacientes con tumores sólidos avanzados

#### Finalidad

Fase 1: Determinar la seguridad, la tolerabilidad, la dosis máxima tolerada (MTD, por sus siglas en inglés) y la dosis recomendada de fase 2 (RP2D, por sus siglas en inglés) de EDO-S101 como agente único en pacientes con tumores sólidos que han progresado después de al menos una (1) línea de terapia convencional.

Fase 2: Evaluar la eficacia de EDO-S101 en tipos de tumores seleccionados.

Afección	Intervención	Fase
<u>Fase 1:</u> Tumores sólidos avanzados o metastásicos <u>Fase 2:</u> cáncer de pulmón microcítico (SCLC, por sus siglas en inglés) sarcoma de tejidos blandos o GIST sin kit cáncer de mama triple negativo cáncer de ovario	Fármaco: EDO-S101	Fase 1/2

Tipo de estudio: Intervención

Diseño del estudio: Modelo de intervención: Asignación de un solo grupo

Enmascaramiento: Sin enmascaramiento

Finalidad principal: Tratamiento

#### Medidas de los resultados principales:

Fase 1: Aumento de dosis hasta la dosis máxima administrada (MAD, por sus siglas en inglés):

- Determinar la dosis máxima tolerada en un programa de infusión óptimo

Fase 2: Evaluación de la toxicidad y la tasa de respuesta en cohortes de tumores sólidos seleccionadas:

- Confirmar la dosis recomendada de fase 2 y el programa de infusión óptimo en tumores sólidos seleccionados
- Determinar la tasa de respuesta objetiva y la tasa de beneficio clínico en tumores sólidos seleccionados

#### Medidas de los resultados secundarios:

Fase 1: Aumento de dosis hasta la MAD:

- Determinar la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) de EDO-S101

Fase 2: Evaluación de la toxicidad y la tasa de respuesta en cohortes de tumores sólidos seleccionadas:

- Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la RP2D del programa seleccionado de EDO-S101.
- Determinar el tiempo de supervivencia sin progresión para pacientes que recibieron la RP2D en el programa de infusión óptimo
- Determinar la supervivencia general para pacientes que recibieron la RP2D en el programa de administración del fármaco del estudio seleccionado.
- Establecer los perfiles PK mínimos de EDO-S101.

Inscripción estimada: 158

Fase 1:

Programa A: EDO-S101, IV, 60 mg/m<sup>2</sup> hasta 150 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 15 de cada ciclo de 28 días

Programa B: EDO-S101, IV, 60 mg/m<sup>2</sup> hasta 150 mg/m<sup>2</sup> día 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días

Fase 2:

La RP2D y el programa seleccionado se seguirán investigando en pacientes con tipos específicos de tumores sólidos: SCLC recidivante/refractario, sarcoma de tejidos blandos, GIST sin kit, cáncer de mama triple negativo y de ovario.

#### Descripción detallada:

Entidad EDO-S101 I, una molécula de fusión innovadora de un alquilante, bendamustina y un inhibidor de histona-desacetilasa (HDACi), vorinostat. Este estudio de fase 1/2 reclutará pacientes con tumores sólidos. Este estudio de fase 1/2 reclutará pacientes con diversos tumores sólidos avanzados.

El estudio consiste en 2 fases:

- Fase 1: Aumento de dosis hasta la MAD
- Fase 2: Evaluación de la toxicidad y la tasa de respuesta en cohortes de tumores sólidos seleccionadas

El estudio está diseñado como un ensayo sin enmascaramiento de fase 1/2 del agente único EDOS101. La parte de la fase 1 del estudio está diseñada para definir la MTD para dos (2) programas de administración mediante la evaluación de las toxicidades durante el aumento de la dosis hasta la MAD. La parte de la fase 2 del estudio está diseñada para evaluar la ORR y la CBR a los cuatro (4) o seis (6) meses, dependiendo del tipo de tumor sólido.

#### Elegibilidad

Edades elegibles para el estudio: 18 años y mayores (adulto, senior)

Sexos elegibles para el estudio: Todos

Acepta voluntarios sanos: No

#### Criterios

Criterios de inclusión para las partes del estudio de la fase 1 y la fase 2:

1. Consentimiento informado firmado.
2. Pacientes ≥18 años a la firma del consentimiento informado.
3. Diagnóstico de tumores sólidos avanzados o metastásicos, la enfermedad debería haber progresado siguiendo al menos una línea de terapia convencional.
4. Los pacientes con metástasis secundaria al SNC son elegibles si cumplen con determinados criterios.
5. Enfermedad evaluable; ya sea medible por obtención de imágenes o con marcador tumoral informativo.
6. Interrupción de terapias anteriores contra el cáncer al menos tres (3) semanas o 5 semividas, lo que sea más corto.
7. Estado funcional de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤2
8. Neutrófilos ≥1.500 µl.
9. Plaquetas ≥100.000 µl.
10. Aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa (AST/ALT) ≤3 límite superior de la normalidad (ULN, por sus siglas en inglés). En casos con afectación hepática ALT/AST ≤5 x ULN.
11. Bilirrubina total ≤1,5 mg/dl, a menos que esté elevada debido al síndrome de Gilbert conocido.
12. Creatinina ≤1,5 ULN.



13. Potasio sérico dentro del intervalo normal.

14. Si es mujer en edad fértil (es decir, no posmenopáusica o quirúrgicamente estéril), debe estar dispuesta a abstenerse de tener relaciones sexuales o emplear una barrera o método médico anticonceptivo eficaz durante la administración del fármaco del estudio y los períodos de seguimiento. Si es hombre, debe ser estéril o estar dispuesto a abstenerse de tener relaciones sexuales o emplear un método anticonceptivo de barrera durante el tratamiento del estudio y al menos 6 meses después del último tratamiento.

Criterios de exclusión para las partes del estudio de fase 1 y fase 2:

1. Pacientes con cáncer primario del sistema nervioso central (SNC).

2. Pacientes con intervalo QTc >450 ms para hombres y >470 ms para mujeres.

3. Pacientes que están en tratamiento con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT/QTc.

4. Los pacientes que estén en tratamiento con ácido valproico en cualquiera de sus indicaciones (epilepsia, trastorno del estado de ánimo) deben excluirse o deben dejar de usar el medicamento.

5. Cualquier afección médica grave que interfiera con el cumplimiento de los procedimientos del estudio.

6. Antecedentes de neoplasia maligna de tumor sólido diagnosticada en los últimos tres (3) años de inscripción en el estudio, excluyendo el carcinoma de células basales de piel tratado adecuadamente, carcinoma de células escamosas de la piel o cáncer de cuello del útero *in situ*, cáncer de mama *in situ*, cáncer de próstata *in situ* (los pacientes no deben haber mostrado evidencia de enfermedad activa durante 2 años antes de la inscripción)

7. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.

8. Insuficiencia cardíaca congestiva en estadio III/IV de la New York Heart Association (NYHA), arritmias no controladas adecuadamente u otras comorbilidades importantes [por ejemplo, infección activa que requiere tratamiento sistémico, antecedentes de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o hepatitis B o hepatitis C activas].

9. Uso de otros agentes en investigación dentro de los 30 días o 5 semividas anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio. Siempre que el paciente se haya recuperado de cualquier toxicidad relacionada  $\geq$  grado 1.

10. Tratamiento con esteroides dentro de los siete (7) días anteriores al tratamiento del estudio. Los pacientes que requieran el uso intermitente de broncodilatadores, esteroides tópicos o inyecciones de esteroides locales no se excluirán del estudio. Los pacientes que se hayan estabilizado con 10 mg de prednisolona por vía oral a diario (o equivalente), diariamente o menos siete (7) días antes de la administración del fármaco del estudio.

Criterios de elegibilidad específicos del tumor de fase 2

Los pacientes de la fase 2 deben cumplir los criterios de inclusión/exclusión específicos de la cohorte, además de los criterios generales de inclusión/exclusión para los estudios de fase 1 y 2 enumerados anteriormente.

Población de pacientes de la cohorte 1: SCLC recidivante/refractario

1. Estadio de enfermedad limitado o extenso de SCLC histológica o citológicamente confirmado. La enfermedad debe progresar durante el tratamiento anterior o recaer después de este.

2. Al menos una línea de quimioterapia de combinación anterior que incluya dosis adecuadas de compuesto de platino y que haya progresado durante la terapia o después del tratamiento anterior.

3. Deben haber transcurrido al menos 3 semanas o 5 semividas, lo que sea más corto, desde el tratamiento anterior, siempre que el paciente se haya recuperado de cualquier toxicidad relacionada a  $\leq$  grado 1.

4. La radioterapia anterior es aceptable siempre que el paciente se haya recuperado de cualquier toxicidad aguda relacionada con la radioterapia.

Población de pacientes de la cohorte 2: Sarcoma de tejido blando o GIST sin kit recidivante/refractario

1. Diagnóstico histológicamente confirmado de sarcoma de tejidos blandos avanzado, no resecable o metastásico no susceptible de tratamiento curativo con cirugía o radioterapia, excepto: condrosarcoma, neuroblastoma, osteosarcoma, rabdomiosarcoma embrionario o sarcoma de Kaposi.

2. Debe haber recibido al menos un régimen anterior de quimioterapia de combinación de primera línea o al menos dos regímenes de agente único de primera línea. La quimioterapia adyuvante no se considera de primera línea, a menos que la enfermedad progrese en los 6 meses posteriores al tratamiento.

3. La enfermedad debe ser progresiva/recidivante durante o después del tratamiento previo. Deben haber transcurrido al menos 3 semanas desde la quimioterapia anterior o 5 semividas, lo que sea más corto, siempre que el paciente se haya recuperado de cualquier toxicidad relacionada a  $\leq$  grado 1.

4. Presencia de enfermedad medible como se define por los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.1, Eisenhauer *et al.* 2009).

#### Población de pacientes de la cohorte 3: Cáncer de mama triple negativo recidivante/refractario

1. Cáncer de mama metastásico triple negativo localmente avanzado o metastásico confirmado histológica o citológicamente.

2. Debe haber recibido al menos una línea de quimioterapia, deberían haber transcurrido al menos 3 semanas desde la quimioterapia anterior o 5 semividas, lo que sea más corto, siempre que el paciente se haya recuperado de la toxicidad aguda de las terapias previas a  $\leq$  grado 1.

3. La radioterapia anterior es aceptable siempre que se aplique dentro de las 4 cuatro semanas antes de comenzar este ensayo y el paciente se haya recuperado de cualquier toxicidad aguda relacionada con la radioterapia.

4. La enfermedad debe ser progresiva/recidivante durante o después del tratamiento previo.

5. Presencia de enfermedad medible según lo definido por los Criterios de evaluación de respuesta.

#### Población de pacientes de la cohorte 4: Cáncer de ovario recidivante/refractario

1. Cáncer de ovario avanzado confirmado histológica o citológicamente: cáncer de ovario epitelial, cáncer peritoneal primario o cáncer de las trompas de Falopio (excluyendo el cáncer de ovario limítrofe) que es resistente o refractario a la terapia con platino.

a. El cáncer de ovario resistente al platino se define como una enfermedad que respondió a la terapia primaria con platino y después progresó dentro de los 6 meses o una enfermedad que progresó durante o dentro de los seis meses posteriores a la finalización de una terapia posterior con platino.

b. La enfermedad primaria refractaria al platino se define como una enfermedad que no ha respondido a un régimen basado en platino o que no ha experimentado una recidiva de la enfermedad dentro de los 3 meses posteriores a la finalización de un régimen de primera línea basado en platino.

2. La enfermedad debe ser progresiva/recidivante durante o después del tratamiento previo. Deben haber transcurrido al menos 3 semanas desde la quimioterapia anterior o 5 semividas, lo que sea más corto, siempre que el paciente se haya recuperado de la toxicidad aguda de las terapias previas a  $\leq$  grado 1.

3. Presencia de enfermedad medible como se define por los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.1, Eisenhauer *et al.* 2009).

## REIVINDICACIONES

1. Tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de sarcoma recidivante y/o refractario en un paciente que lo necesite, seleccionado de sarcoma de tejidos blandos o sarcoma óseo.
2. Tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento del sarcoma de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sarcoma es de la familia de tumores de Ewing.
3. Tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de sarcoma de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sarcoma es un tumor óseo de Ewing.
4. Tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento del sarcoma de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sarcoma es un tumor extraóseo de Ewing.
5. Tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de sarcoma de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sarcoma es un tumor neuroectodérmico primitivo (PNET).
6. Tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de sarcoma de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sarcoma es un liposarcoma.
7. Tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de sarcoma de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el liposarcoma es liposarcoma bien diferenciado, liposarcoma mixoide, liposarcoma pleomórfico o liposarcoma desdiferenciado.
8. Tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento del sarcoma de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el liposarcoma es un liposarcoma desdiferenciado.
9. Tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento del sarcoma de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra por vía intravenosa al paciente que lo necesite, a un nivel de dosificación de 0,3 a 300 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal del paciente, de 60 a 150 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal del paciente.
10. Tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento del sarcoma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra por vía intravenosa al paciente que lo necesite los días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días, o en los días 1 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.
11. Tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento del sarcoma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde al paciente se le trata con tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y radioterapia, en donde dicha radioterapia se administra antes o después del tratamiento con tinostamustina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
12. Tinostamustina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento del sarcoma de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho tratamiento de radioterapia se administra al paciente que lo necesite a una dosis de 1 a 5 Gy durante 5-10 días consecutivos, y preferentemente 2 Gy durante 5-10 días consecutivos.

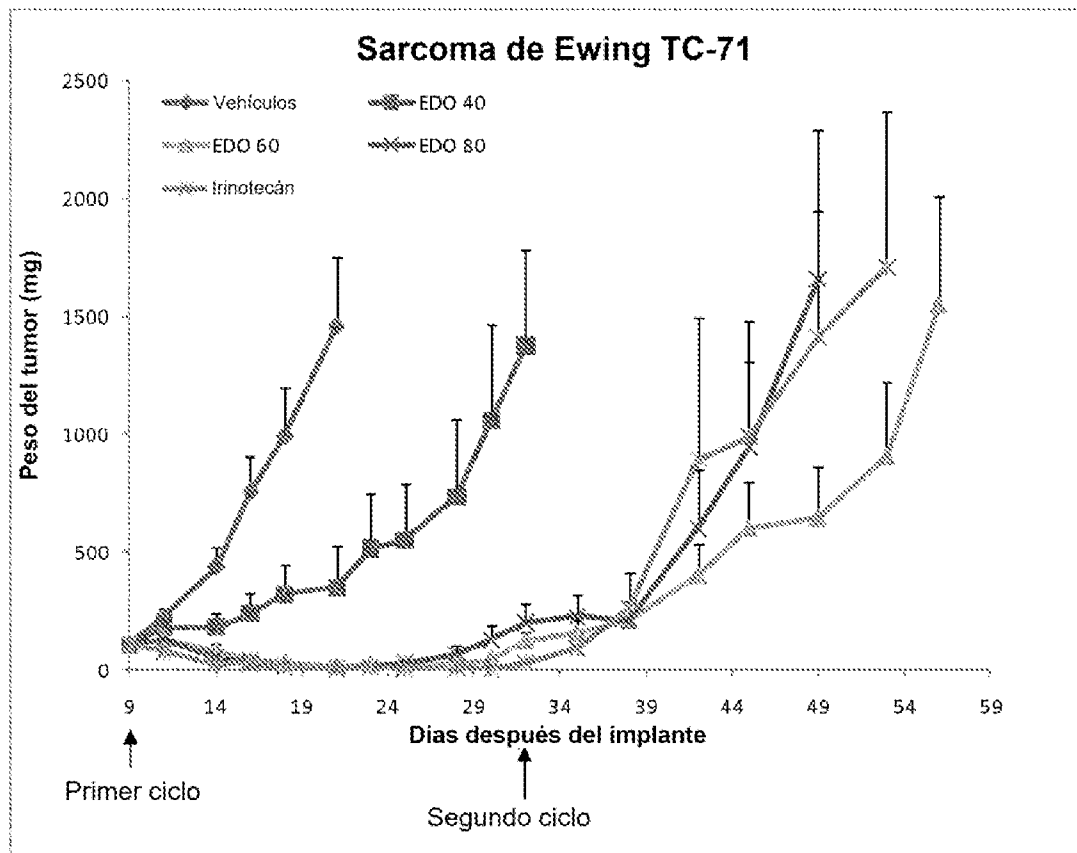


Figura 1

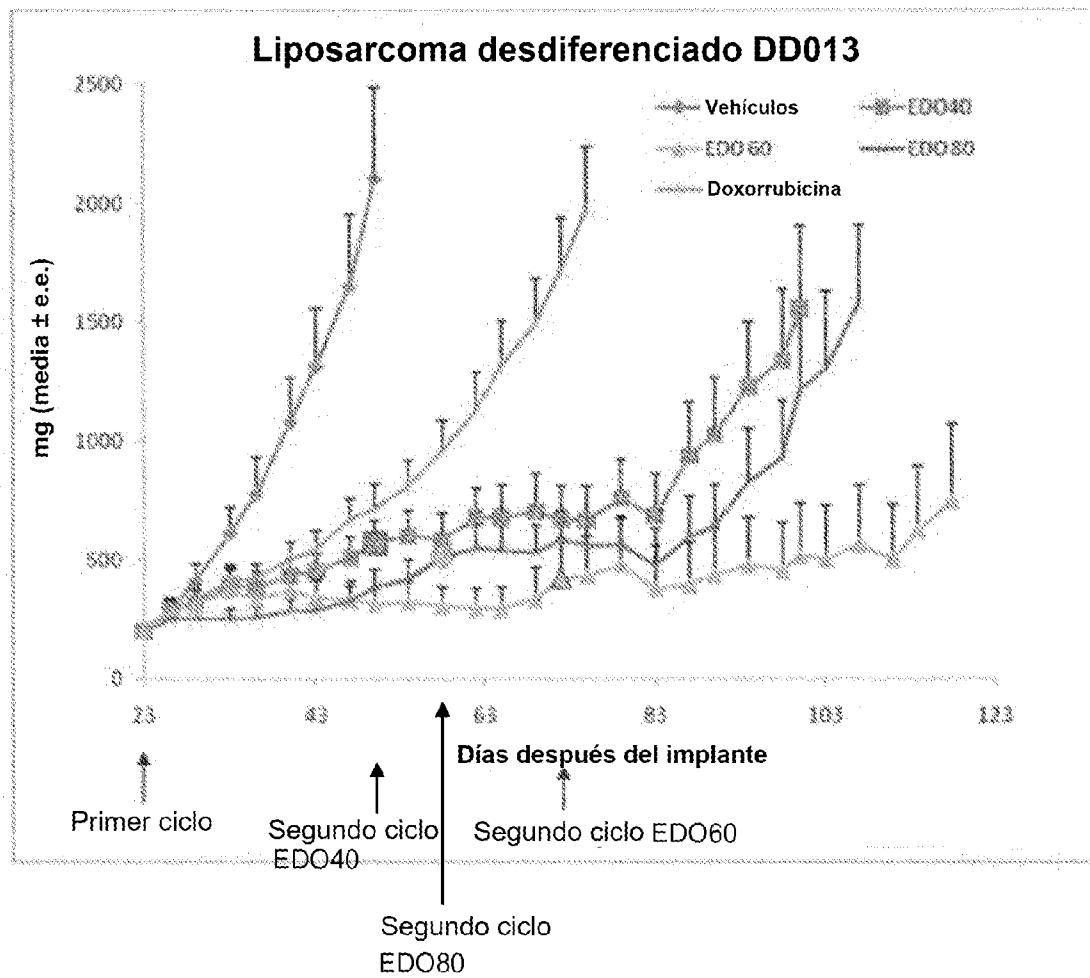


Figura 2