



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019026463-9 A2



(22) Data do Depósito: 13/06/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 14/07/2020

(54) Título: TINOSTAMUSTINA PARA USO NO TRATAMENTO DE SARCOMA

(51) Int. Cl.: A61K 31/4184; A61P 35/00; A61K 45/06; A61K 41/00.

(30) Prioridade Unionista: 13/06/2017 GB 1709403.8.

(71) Depositante(es): EURO-CELTIQUE S.A..

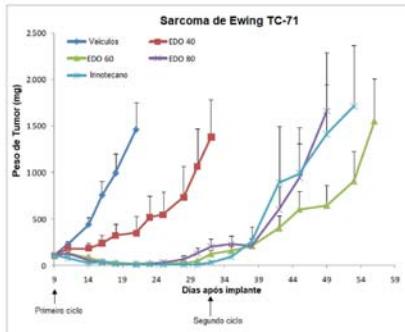
(72) Inventor(es): THOMAS JORG MEHRLING.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018065668 de 13/06/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/229133 de 20/12/2018

(85) Data da Fase Nacional: 12/12/2019

(57) Resumo: Proporciona-se tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para uso no tratamento de sarcoma em um paciente em necessidade do mesmo.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"TINOSTAMUSTINA PARA USO NO TRATAMENTO DE SARCOMA".

Campo Técnico

[001] A presente invenção se refere a métodos de tratamento de câncer, particularmente, sarcomas.

Antecedentes da Invenção

[002] O câncer é uma dentre as doenças mais ameaçadoras contra a vida. O câncer é uma condição na qual as células em uma parte do corpo experimentam crescimento descontrolado. De acordo com dados mais recentes da American Cancer Society [Sociedade Americana contra o Câncer], estima-se que haverá 1,69 milhões de novos casos de câncer nos EUA em 2017. O câncer é a segunda causa principal de morte nos Estados Unidos (atrás somente de doença cardíaca) e tomará mais de 601.000 vidas em 2017. De fato, estima-se que o risco em tempo de vida médio de desenvolver câncer seja de 40,8% para homens americanos e 37,5% para mulheres americanas. Portanto, o câncer constitui uma carga de saúde pública grande e representa um custo significativo nos Estados Unidos. Essas figuras são refletidas em outro lugar na maioria dos países pelo mundo, embora os tipos de câncer e proporções relativas da população que desenvolve os cânceres variem dependendo de diversos fatores diferentes, esses incluindo genética e dieta.

[003] Por décadas, cirurgia, quimioterapia e radiação foram os tratamentos estabelecidos para vários cânceres. Os pacientes normalmente recebem uma combinação desses tratamentos dependendo do tipo e da extensão de suas doenças. Mas a quimioterapia é a opção mais importante para pacientes com câncer quando o tratamento cirúrgico (isto é, a remoção de tecido infectado) é

impossível. Embora a cirurgia seja, algumas vezes, eficaz na remoção de tumores localizados em determinados locais, por exemplo, no seio, no cólon e na pele, essa não pode ser usada no tratamento de tumores localizados em outras áreas, como a coluna vertebral, nem no tratamento de cânceres hematológicos disseminados que incluem cânceres do sangue e tecidos que formam sangue (como a medula óssea). Tais cânceres incluem mieloma múltiplo, linfoma e leucemia. A terapia com radiação envolve a exposição de tecido vivo à radiação ionizante que causa a morte ou danos às células expostas. Os efeitos colaterais da terapia com radiação podem ser graves e temporários, embora outros possam ser irreversíveis. A quimioterapia envolve a interrupção de replicação celular ou metabolismo celular. É usada mais frequentemente no tratamento de câncer de mama, pulmonar e testicular. Uma das causas principais de falha na quimioterapia é o desenvolvimento de resistência a fármaco pelas células cancerosas, um problema grave que pode resultar em recorrência de doença ou até mesmo morte. Desse modo, tratamentos contra câncer mais eficazes são necessários.

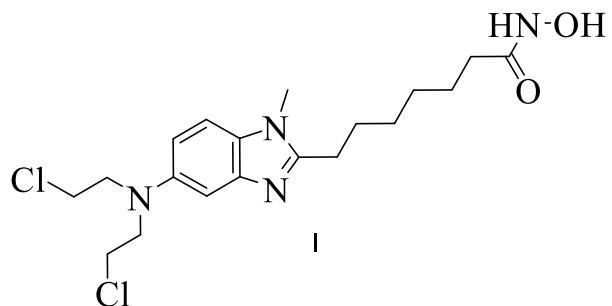
[004] Tumores sólidos são uma massa anormal de tecido que normalmente não contém cistos ou áreas líquidas. Tumores sólidos podem ser benignos (não câncer), ou malignos (câncer). Tipos diferentes de tumores sólidos são nomeados para o tipo de células que formam os mesmos. Exemplos de tumores sólidos são carcinomas e sarcomas. Os quatro cânceres de ocorrência mais comum mundialmente são todos tumores sólidos, a saber, câncer pulmonar, de mama, de bexiga e de próstata. Esses quatro cânceres de tumor sólido contabilizam cerca de 4 em 10 de todos os cânceres diagnosticados no mundo.

[005] No entanto, nem todos os tumores sólidos são tão comuns.

Sarcomas são cânceres raros que se desenvolvem em quase todas as partes do corpo, incluindo músculo, osso, nervos, cartilagem, tendões, vasos sanguíneos e os tecidos graxos e fibrosos. Há três tipos principais de sarcoma: sarcoma de tecidos moles, sarcoma ósseo e tumores estromais gastrointestinais (GIST) e nos EUA, cerca de 20000 novos sarcomas são diagnosticados a cada ano. A taxa de sobrevivência de 5 anos relativa geral de pessoas com sarcomas de tecido mole é de cerca de 50%, de acordo com as estatísticas do National Cancer Institute [Instituto Nacional do Câncer] (NCI).

[006] Há, portanto, uma necessidade de tratamentos quimioterápicos inovadores e eficazes.

[007] No documento WO-A-2010/085377, o composto da fórmula I abaixo é revelado. Esse é uma molécula de fusão de HDACi alquilante de função dupla de primeira classe que inibe potencialmente as vias reguladas por HDAC.



[008] Ensaios biológicos mostraram que o composto da fórmula I inibe potencialmente a enzima HDAC (HDAC1 IC₅₀ de 9 nM). O composto da fórmula I tem um INN de tinostamustina e também é conhecido na técnica como EDO-S101. É uma AK-DAC (uma molécula de desacetilase alquilante de primeira classe) que, em estudos pré-clínicos, mostrou-se aprimorar simultaneamente o acesso a fitas de DNA em células cancerosas, quebrando as mesmas e bloqueando o reparo de danos.

Sumário da Invenção

[009] Em um primeiro aspecto da presente invenção,

proporciona-se tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma para uso no tratamento de sarcoma em um paciente em necessidade do mesmo selecionado a partir de sarcoma de tecidos moles, sarcoma ósseo ou tumor estromal gastrointestinal (GIST) não KIT.

[0010] Constatou-se surpreendentemente que tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma é particularmente eficaz no tratamento de sarcoma, em que os dados de atividade mostram uma forte sensibilidade a esse composto. Desse modo, a necessidade de um tratamento de sarcoma inovador e eficaz é satisfeita pela presente invenção.

[0011] Em um aspecto adicional da presente invenção, proporciona-se o uso de tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma na fabricação de um medicamento para o tratamento de sarcoma selecionado a partir de sarcoma de tecidos moles, sarcoma ósseo ou tumor estromal gastrointestinal (GIST) não KIT.

[0012] Em um aspecto adicional da presente invenção, proporciona-se um método de tratamento de sarcoma selecionado a partir de sarcoma de tecidos moles, sarcoma ósseo ou tumor estromal gastrointestinal (GIST) não KIT, em um paciente em necessidade do mesmo que compreende administrar ao dito paciente uma quantidade eficaz de tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

[0013] Em um aspecto adicional da presente invenção, proporciona-se um kit que compreende tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma juntamente com instruções para tratamento de sarcoma selecionado a partir de sarcoma de tecidos moles, sarcoma ósseo ou tumor estromal gastrointestinal (GIST) não KIT.

- [0014] Os seguintes recursos se aplicam a todos os aspectos da invenção.
- [0015] O sarcoma pode ser um sarcoma de tecidos moles.
- [0016] O sarcoma pode ser um sarcoma ósseo.
- [0017] O sarcoma pode ser da família de Ewing de tumores. O sarcoma pode ser tumor de Ewing ósseo. O sarcoma pode ser um tumor de Ewing extraósseo. O sarcoma pode começar no osso. O sarcoma pode começar no tecido mole. O sarcoma pode ser tumor neuroectodérmico primitivo (PNET).
- [0018] O sarcoma pode ser lipossarcoma. O lipossarcoma pode ser lipossarcoma diferenciado por poço. O lipossarcoma pode ser lipossarcoma mixoide. O lipossarcoma pode ser lipossarcoma pleomórfico. O lipossarcoma pode ser lipossarcoma desdiferenciado. Preferencialmente, o lipossarcoma pode ser lipossarcoma desdiferenciado.
- [0019] O sarcoma pode ser GIST não KIT.
- [0020] O sarcoma pode ser GIST do tipo selvagem.
- [0021] O sarcoma pode ser GIST pediátrico.
- [0022] O sarcoma pode ser recidivante e/ou refratário.
- [0023] O sarcoma pode ser localizado.
- [0024] O sarcoma pode ser metastático.
- [0025] O sarcoma pode ser avançado.
- [0026] O sarcoma pode ter progredido após pelo menos uma linha de terapia padrão.

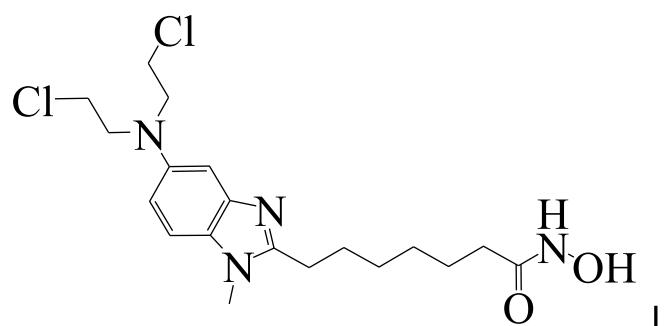
Descrição dos Desenhos

- [0027] A Figura 1 mostra a atividade antitumoral de EDO-S101 contra sarcoma de Ewing TC-71.
- [0028] A Figura 2 mostra a atividade antitumoral de EDO-S101 contra sarcoma de lipossarcoma desdiferenciado DD013.

Descrição Detalhada da Invenção

[0029] No presente pedido, uma diversidade de termos e frases gerais é usada, os quais devem ser interpretados como o seguinte.

[0030] O composto da fórmula I tem um INN de tinostamustina e também é conhecido na técnica como EDO-S101. O nome IUPAC é 7-(5-(bis(2-cloroetil)amino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-hidroxi-heptanamida.



[0031] "Paciente" inclui seres humanos, mamíferos não humanos (por exemplo, cachorros, gatos, coelhos, gado, cavalos, ovelha, cabras, porco, cervo e similares) e não mamíferos (por exemplo, pássaros e similares).

[0032] "Sais farmaceuticamente aceitáveis" significa sais de compostos da presente invenção que são farmaceuticamente aceitáveis, como definido acima, e que possuem a atividade farmacológica desejada. Tais sais incluem sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos, ou com ácidos orgânicos. Sais farmaceuticamente aceitáveis também incluem sais de adição de base que podem ser formados quando prótons ácidos presentes têm a capacidade para reagir com bases inorgânicas ou orgânicas. De modo geral, tais sais são, por exemplo, preparados reagindo o ácido livre ou as formas de base desses compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou do ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico ou em uma mistura dos dois. De modo geral, meios não aquosos como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila são preferenciais. Exemplos dos sais de adição de ácido

incluem sais de adição de ácido mineral como, por exemplo, cloridrato, bromidrato, iodato, sulfato, bissulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, e sais de adição de ácido orgânico como, por exemplo, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, salicilato, tosilato, lactato, naftalenossulfonato, malato, mandelato, metanossulfonato e p-toluenossulfonato. Exemplos dos sais de adição alcalinos incluem sais inorgânicos como, por exemplo, sais de sódio, potássio, cálcio e amônia, e sais alcalinos orgânicos como, por exemplo, etilenodiamina, etanolamina, N,N-dialquilenotanolamina, trietanolamina e sais de aminoácidos básicos.

[0033] Na presente invenção, o sal farmaceuticamente aceitável de tinostamustina pode, preferencialmente, ser o sal de cloridrato, bromidrato, iodato, sulfato, bissulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanossulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, oxalato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, mandelato, salicilato, lactato, p-toluenossulfonato, naftalenossulfonato ou acetato.

[0034] Constatou-se surpreendentemente que tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma mostra eficácia surpreendente em tumores sólidos. Em particular, constatou-se que tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma é útil no tratamento de sarcomas.

[0035] Sarcomas são cânceres raros que se desenvolvem em músculo, osso, nervos, cartilagem, tendões, vasos sanguíneos e os tecidos graxos e fibrosos. Os mesmos podem afetar quase todas as partes do corpo, na parte de dentro ou na parte de fora. Sarcomas comumente afetam os braços, pernas e tronco. Os mesmos aparecem no estômago e nos intestinos, bem como atrás do abdômen (sarcomas retroperitoneais) e no sistema reprodutor feminino (sarcomas ginecológicos).

[0036] Os sarcomas ósseos afetam menos de 500 pessoas no Reino Unido a cada ano, tornando esses uma forma muito rara de câncer. Nem todos os cânceres ósseos serão sarcomas.

[0037] Sarcomas de tecido mole afetam qualquer parte do corpo. Os mesmos desenvolvem em tecido de suporte ou conectivo, como o músculo, os nervos, o tecido graxo e os vasos sanguíneos. Os sarcomas de tecido mole incluem: GIST que é um tipo comum de sarcoma que se desenvolve no trato gastrointestinal (GI); sarcomas ginecológicos que ocorrem no sistema reprodutor feminino: no útero (ventre), ovários, vagina, vulva e trompas de Falópio; e sarcomas retroperitoneais que ocorrem no retroperitônio.

[0038] Salvo se detectado em um estágio precoce quando o tumor pode ser removido por cirurgia, não há atualmente cura para sarcoma de tecidos moles. Aproximadamente 16% dos pacientes com sarcoma de tecidos moles têm doença em estágio avançado (metastático). Para esses pacientes, a taxa de sobrevivência de 5 anos relativa é de 16% (American Cancer Society [Sociedade Americana contra o Câncer]).

Lipossarcoma

[0039] Um sarcoma de tecidos moles particular é lipossarcoma. Lipossarcoma é um câncer raro de tecidos conectivos que se assemelha a células de gordura sob um microscópio. O mesmo representa até 18% de todos os sarcomas de tecido mole. Lipossarcoma pode ocorrer em quase todas as partes do corpo, mas mais da metade dos casos de lipossarcoma envolvem a coxa, e até um terço envolve a cavidade abdominal. Lipossarcoma tende a afetar adultos entre as idades de 40 e 60. Quando isso ocorre em crianças, é normalmente durante os anos da adolescência. Há quatro tipos de lipossarcoma como mostrado abaixo. O risco de recorrência e metástase com lipossarcoma aumenta com grau maior.

[0040] O lipossarcoma bem diferenciado é o subtipo mais comum e normalmente começa como um tumor de grau baixo. Células tumorais de grau baixo parecem muito com células de gordura normais sob o microscópio e tendem a crescer e se alterarem lentamente.

[0041] O lipossarcoma mixoide é um tumor de grau intermediário a alto. Suas células parecem menos normais sob o microscópio e podem ter um componente de grau alto.

[0042] O lipossarcoma pleomórfico é o subtipo mais raro e é um tumor de grau alto com células que parecem muito diferentes das células normais.

[0043] O lipossarcoma desdiferenciado ocorre quando um tumor de grau baixo se altera, e as células mais novas no tumor têm grau alto.

Família de Ewing de Tumores

[0044] A família de Ewing de tumores é um grupo de cânceres que começa nos ossos ou tecidos moles próximos que compartilham algumas características em comum. Esses tumores podem se desenvolver em qualquer idade, mas os mesmos são mais comuns nos primeiros anos de juventude. Os tipos principais de tumores de Ewing são:

a. Sarcoma de Ewing ósseo: Sarcoma de Ewing que começa em um osso é o tumor mais comum nessa família. Esse tipo de tumor foi primeiro descrito por Dr. James Ewing em 1921, que constatou que esse era diferente do tumor ósseo mais comum, osteossarcoma. Observadas sob um microscópio, suas células parecem diferentes de células de osteossarcoma. Esse tinha mais probabilidade de responder à terapia com radiação.

b. Tumor de Ewing extraósseo (EOE): Tumores de Ewing extraósseos começam em tecidos moles em torno dos ossos, mas parecem e agem de modo muito similar aos sarcomas de Ewing em

ossos. Os mesmos também são conhecidos como sarcomas de Ewing extraesqueletais.

c. Tumor neuroectodérmico primitivo (PNET): Esse câncer infantil raro também começa no osso ou tecido mole e compartilha diversas características com sarcoma de Ewing ósseo e EOE. PNETs que começam na parede torácica são conhecidos como tumores de Askin. PNETs que começam no osso são conhecidos como sarcoma neuroectodérmico periférico do osso.

[0045] As células que compõem o sarcoma de Ewing, EOE, e PNET são muito similares. Os mesmos tendem a ter as mesmas anomalias de DNA (gene) e compartilham proteínas similares, que são raramente encontradas em outros tipos de cânceres. Acredita-se que os três cânceres se desenvolvem do mesmo tipo de células e embora haja diferenças entre esses tumores, os mesmos são atualmente tratados da mesma forma.

[0046] A maior parte dos tumores de Ewing ocorre nos ossos. Os locais mais comuns são: a pélvis (ossos ilíacos), a parede torácica (como as costelas e pás de ombro), ou as pernas, principalmente no meio dos ossos longos. Tumores de Ewing extraósseos podem ocorrer quase em qualquer lugar.

[0047] A maior parte dos tumores de Ewing ocorre em crianças e adolescentes, mas também pode ocorrer em adultos.

Tumores Estromais Gastrointestinais (GISTs)

[0048] Um tipo adicional de sarcomas de tecido mole são tumores estromais gastrointestinais (GISTs). GISTs são tumores incomuns do trato gastrointestinal (GI). Embora os mesmos compreendam menos que 1% de todos os tumores GI, GIST são os tumores mesenquimais mais comuns do trato GI. De acordo com o National Cancer Institute [Instituto Nacional do Câncer], estima-se que haja 3300 a 6000 novos casos de GIST por ano nos Estados Unidos. Um estudo com base em

dados de registro de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais ([Surveillance, Epidemiology and End Results] SEER) constatou que a incidência anual ajustada para idade de GIST nos Estados Unidos foi de 6,8 por milhão de 1992 a 2000. No entanto, a incidência real não é conhecida, em parte devido aos diversos tumores que não foram testados quanto ao KIT característico (CD117) ou mutações gênicas de receptor alfa de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA). Além disso, GIST indolente e pequeno, com apenas alguns milímetros de diâmetro, são comuns na população geral e não são incluídos em registros de câncer. GIST são distribuídos igualmente ao longo de todos os grupos geográficos e étnicos e homens e mulheres são igualmente afetados. A maior parte dos pacientes apresentam as idades de 50 e 80. A grande maioria de GIST é esporádica, mas há raras formas familiais associadas a mutações hereditárias características no gene KIT (ou, raramente, em genes de succinato desidrogenase em síndrome de Carney-Stratakis). GIST familiar pode se apresentar como múltiplos tumores primários.

[0049] GIST pode ocorrer em qualquer lugar ao longo do trato GI, mas mais frequentemente são encontrados no estômago ou no intestino delgado. O Manual de Estágio de Câncer do Comitê da Junta Americana do Câncer ([American Joint Committee on Cancer] AJCC) lista as seguintes atribuições aproximadas: estômago (60%); intestino delgado (30%); reto (3%); cólon (1–2%); esôfago (<1%); omento/mesentério (raro).

[0050] Menos frequentemente, GIST pode surgir no apêndice, vesícula biliar, pâncreas, retroperitônio e paravaginal e tecidos periprostáticos. Aproximadamente 20% a 25% de GIST gástrico e 40% a 50% de GIST de intestino delgado são clinicamente agressivos. Estimou-se que aproximadamente 10% a 25% de pacientes apresentam com doença metastática.

[0051] A apresentação clínica de pacientes com GIST varia dependendo da localização anatômica do tumor e do tamanho e da agressividade do tumor. A apresentação mais comum de GIST é GI hemorrágico, que pode ser agudo (melena ou hematêmese) ou crônico e resulta em anemia.

[0052] Lesões menores podem ser constatações incidentais durante a cirurgia, estudos radiológicos ou endoscopia. O histórico natural desses tumores incidentais e a frequência de progressão para doença sintomática são desconhecidos. Pode haver um reservatório substancial de tumores GIST pequenos que não progridem para estágios sintomáticos. Por exemplo, uma série de 98 autópsias sistemáticas consecutivas em adultos que morreram por causas não relacionadas revelou tumores gástricos gravemente reconhecíveis (1 mm–6 mm) que foram diagnosticados histologicamente como GIST em 22,5% dos casos. DNA suficiente estava disponível para análise em 26 pacientes, revelando que 13 pacientes com mutações em éxon 11 de KIT e um em PDGFRA.

[0053] Em um estudo retrospectivo de 200 casos de GIST, as manifestações clínicas típicas de malignidade incluíram metástase de fígado e/ou disseminação na cavidade abdominal. O envolvimento de nódulo linfático e dispersão para os pulmões ou outros locais extra-abdominais foi incomum. A doença avançada pode ser associada a metástase para locais distantes, incluindo pulmão e osso. Metástases cerebrais são raras.

[0054] Tipicamente surgindo na parede muscular do trato GI, faixa de GIST em tamanho menor que 1 cm a maior que 40 cm, com um tamanho médio de aproximadamente 5 cm quando diagnosticado clinicamente. [2] GIST pequeno pode formar massas subserosas sólidas, intramurais ou, menos frequentemente, intraluminais polipoides. Tumores maiores tendem a formar massas externas

fixadas ao aspecto externo do tubo digestivo que envolve as camadas musculares. A morfologia de GIST é bem variada; os tumores são compostos do seguinte: células de eixo (70%); células epitelioides (20%); e células de eixo e epitelioides misturadas (10%).

[0055] GIST abrange um amplo contínuo de padrões histológicos, na faixa de tumores de aparecimento brando com atividade mitótica muito baixa (frequentemente designado anteriormente como leiomiomas) a padrões de aparecimento muito agressivos (frequentemente chamados anteriormente leiomiossarcomas). Esses podem se originar de células intersticiais de Cajal (ICC) ou seus precursores similares a célula tronco, embora isso não seja certo.

[0056] O marcador mais comumente usado para GIST é o antígeno CD117, um marcador expressado por ICC. Aproximadamente 95% de GISTs são positivos para o antígeno CD117, um epítopo da tirosina quinase receptora de KIT. No entanto, a imunoistoquímica de CD117 não é específica para GIST, visto que a reatividade fraca ocorre com outros neoplasmas mesenquimais; consequentemente, o exame morfológico e o uso de outras imunocolorações em casos difíceis são indispensáveis. Além disso, a coloração de CD117 falsa positiva pode ocorrer se as técnicas de recuperação de antígeno forem usadas no laboratório de patologia para intensificar a expressão de marcador.

[0057] Aproximadamente 85% de GIST contêm mutações oncogênicas em uma das duas tirosina quinases receptoras: KIT ou PDGFRA (receptor alfa de fator de crescimento derivado de plaquetas). A ativação constitutiva dessas tirosina quinases receptoras desempenha um papel central na patogênese de GIST. Tumores do tipo selvagem, sem mutações de KIT ou PDGFRA detectáveis, contabilizam 12% a 15% de todos os GIST. Menos que 5% de GIST ocorrem no estabelecimento de doenças sindrômicas, como

neurofibromatose tipo 1 (NF1), síndrome de tríade de Carney, e outras doenças familiares. A identificação correta de GIST é importante devido à disponibilidade de terapia molecular alvo específica com inibidores de tirosina quinase de KIT/PDGFRα (TKI) como mesilato de imatinibe ou, no caso de GIST resistente à imatinibe, malato de sunitinibe.

[0058] GIST do tipo selvagem ou não KIT representa um subconjunto ainda mais estreito de pacientes com GIST que não respondem tão bem às terapias atuais. Como discutido acima, GIST tipicamente se apresenta em pacientes com idade de 50 a 80. GIST pediátrico é, portanto, raro, mas foi sugerido que a biologia de GIST pediátrico é diferente de GIST em adulto. Por exemplo, pacientes com GIST pediátrico são predominantemente mulheres, seus tumores são de histologia epitelioides ou misturadas, os mesmos têm ausência de anormalidades cromossômicas em grande escala, e apenas raramente (< 15%) têm mutações de KIT ou PDGFRα. Desse modo, GIST pediátrico tipicamente é não KIT.

[0059] Em comparação a outros sarcomas intra-abdominais, a sobrevivência em pacientes com GIST após cirurgia por si só é favorável. Em um estudo retrospectivo que envolveu 200 pacientes que pré-dataram o uso de TKI, a taxa de sobrevivência específica para doença de 5 anos para pacientes com GIST com doença primária que passaram por ressecção completa de doença bruta (N = 80) foi de 54%, com sobrevivência prevista por tamanho de tumor; a sobrevivência específica para doença geral foi de 35% em 5 anos. Outros estudos, que também pré-dataram TKI, relataram taxas de sobrevivência de 5 anos de 40% a 63% para pacientes que passaram por ressecções completas de GIST.

[0060] A sobrevivência específica para doença média de pacientes com GIST metastático (N = 94) foi de 19 meses. Em um estudo

retrospectivo que envolveu 119 pacientes com GIST metastático, constatou-se que uma vez que um GIST se torna metastático, o genótipo quinase não é um fator na sobrevivência geral. O tempo médio para recorrência para pacientes em imatinibe é de 2 anos.

[0061] A quantidade terapeuticamente eficaz de tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável administrado ao paciente é uma quantidade que confere um efeito terapêutico de acordo com a presente invenção no indivíduo tratado, em uma razão de benefício/risco razoável aplicável a qualquer tratamento médico. O efeito terapêutico pode ser objetivo (isto é, mensurável por algum teste ou marcador) ou subjetivo (isto é, o indivíduo fornece uma indicação ou sente um efeito). Acredita-se que uma quantidade eficaz de tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, de acordo com a presente invenção, seja uma em que tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma esteja incluída em uma faixa de dosagem de desde $0,3 \text{ mg/m}^2$ até 300 mg/m^2 de área de superfície corporal do paciente ou desde 60 mg/m^2 até 150 mg/m^2 de área de superfície corporal do paciente. Em uma modalidade preferida, a faixa de dosagem é de desde 80 até 100 mg/m^2 de área de superfície corporal do paciente.

[0062] O nível de dose eficaz terapeuticamente específica para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a gravidade do transtorno; a atividade do composto específico empregado; a composição específica empregada; a idade, o peso corporal, a saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, a via de administração e a taxa de excreção do composto específico empregado; a duração do tratamento; fármacos usados em combinação ou ao mesmo tempo com o composto específico empregado; e fatores semelhantes bem conhecidos nas técnicas médicas.

[0063] "Câncer Metastático". Câncer tem a habilidade para se espalhar no corpo. As células cancerosas podem se espalhar localmente movendo-se em tecido normal próximo. Câncer também pode se espalhar regionalmente, para nódulos linfáticos próximos, tecidos ou órgãos. Câncer pode, portanto, se espalhar para partes distantes do corpo. Quando isso acontece, é chamado de câncer metastático (também conhecido como câncer em estágio IV), e o processo pelo qual as células cancerosas se espalham para outras partes do corpo é chamado metástase. Desse modo, na metástase, células cancerosas se quebram das mesmas quando são primeiros formados (câncer primário), se deslocam através do sangue ou sistema linfático, e formam novos tumores (tumores metastáticos) em outras partes do corpo.

[0064] Células cancerosas metastáticas têm características similares àquelas do câncer primário e não similares às células no lugar em que o câncer é encontrado. Isso permite que os médicos saibam se um câncer é metastático. Cânceres metastáticos recebem o nome como o câncer primário. Por exemplo, câncer de mama que se espalhou para o pulmão é chamado de câncer de mama metastático, não de câncer pulmonar. O mesmo é tratado como câncer de mama em estágio IV, não como câncer pulmonar.

[0065] Sarcoma metastático (por exemplo, sarcoma de tecidos moles metastático, sarcoma ósseo metastático ou tumor estromal gastrointestinal (GIST) não KIT metastático) se refere a um sarcoma que passou por metástase para um novo local no corpo. O câncer é tratado como um sarcoma em estágio IV (por exemplo, um sarcoma em estágio IV de tecido mole, um sarcoma ósseo em estágio IV ou GIST não KIT em estágio IV).

[0066] "Câncer Avançado" é um câncer que não é curável, mas que responde ao tratamento. A terapia direcionada à doença ainda é

muito importante devido ao fato de prolongar a vida. Para câncer terminal, a terapia não pode prolongar a sobrevida significativamente devido à natureza progressiva da doença e o cuidado paliativo é a opção de tratamento principal.

[0067] Exemplos adequados da forma de administração de tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma incluem, porém sem limitação, oral, tópica, parenteral, sublingual, retal, vaginal, ocular e intranasal. A administração parenteral inclui injeções subcutâneas, injeção intravenosa, intramuscular, intraesternal ou técnicas de infusão. Preferencialmente, tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma é administrada parenteralmente, e, mais preferencialmente, intravenosamente.

[0068] Preferencialmente, tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma é administrada intravenosamente ao paciente em necessidade do mesmo a um nível de dosagem ao paciente em necessidade do mesmo de desde 0,3 mg/m² até 300 mg/m² de área de superfície corporal do paciente.

[0069] Preferencialmente, tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma é administrada intravenosamente ao paciente em necessidade do mesmo a um nível de dosagem ao paciente em necessidade do mesmo de desde 60 mg/m² até 150 mg/m² de área de superfície corporal do paciente.

[0070] Preferencialmente, tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma é administrada intravenosamente ao paciente em necessidade do mesmo a um nível de dosagem ao paciente em necessidade do mesmo de desde 80 mg/m² até 100 mg/m² de área de superfície corporal do paciente.

[0071] Constatou-se que, nas modalidades da presente invenção, tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma ou medicamento que compreende a mesma pode, preferencialmente, ser

administrada a um paciente em necessidade do mesmo nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de tratamento de 28 dias ou nos dias 1 e 15 de um ciclo de tratamento de 28 dias.

[0072] Preferencialmente, tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma é administrada nos dias 1 e 15 de um ciclo de tratamento de 28 dias.

[0073] Constatou-se que, nas modalidades da presente invenção, tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma ou medicamento que compreende a mesma pode, preferencialmente, ser administrada a um paciente em necessidade do mesmo ao longo de um tempo de infusão de 60 minutos; ou um tempo de infusão de 45 minutos; ou um tempo de infusão de 30 minutos.

[0074] Preferencialmente, tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma é administrada ao longo de um tempo de infusão de 60 minutos.

[0075] Em uma modalidade preferida, tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável é administrada ao paciente em necessidade do mesmo a um nível de dosagem de desde 80 mg/m² até 100 mg/m² de área de superfície corporal do paciente, nos dias 1 e 15 de um ciclo de tratamento de 28 dias, ao longo de um tempo de infusão de 60 minutos.

[0076] Nas modalidades da presente invenção, é fornecido um kit que compreende tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma ou medicamento que compreende a mesma juntamente com instruções.

[0077] As instruções podem aconselhar a administrar tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, de acordo com variáveis, como o estado dos tumores sólidos que são tratados; a idade, o peso corporal, a saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, a via de administração e a taxa

de excreção dos compostos específicos empregados; a duração do tratamento; fármacos usados em combinação ou ao mesmo tempo com os compostos específicos empregados; e fatores semelhantes bem conhecidos nas técnicas médicas.

[0078] Em uma modalidade adicional da presente invenção, o paciente em necessidade do dito tratamento recebe radioterapia com (incluindo antes, durante ou após) tratamento do(s) tumor(es) sólido(s) com tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. Nas modalidades da presente invenção, o paciente é tratado com tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma e radioterapia. Preferencialmente, o paciente recebe radioterapia tratamento antes do tratamento com tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. A radioterapia pode ser dada a uma dose de 1 a 5 Gy ao longo de 5-10 dias consecutivos e, preferencialmente, 2 Gy ao longo de 5-10 dias consecutivos.

[0079] Em uma modalidade adicional da presente invenção, o paciente em necessidade do dito tratamento recebe radioterapia antes ou após tratamento dos tumores sólidos com tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. Preferencialmente, o paciente recebe radioterapia tratamento antes do tratamento com tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. A radioterapia pode ser dada a uma dose de 1 a 5 Gy ao longo de 5-10 dias consecutivos e, preferencialmente, 2 Gy ao longo de 5-10 dias consecutivos.

[0080] Quando destinada à administração oral, tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma ou medicamento que compreende a mesma pode estar na forma sólida ou líquida, sendo que as formas semissólidas, semilíquidas, em suspensão e em gel são incluídas nas formas consideradas no presente documento como sólidas ou líquidas.

[0081] Tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma ou medicamento que compreende a mesma pode ser preparado para administração com o uso de metodologia bem conhecida na técnica farmacêutica. Exemplos de formulações e carreadores farmaceuticamente adequados são descritos em "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E. W. Martin.

[0082] Como uma composição sólida para administração oral, tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma pode ser formulada em um pó, grânulo, comprimido compactado, pílula, cápsula, goma de mascar, pastilha ou a forma similar. Tal composição sólida tipicamente contém um ou mais diluentes ou carreadores inertes. Qualquer excipiente inerte que é comumente usado como um carreador ou diluente pode ser usado em composições da presente invenção, como açúcares, polialcoois, polímeros solúveis, sais e lipídios. Açúcares e polialcoois que podem ser empregados incluem, porém sem limitação, lactose, sacarose, manitol e sorbitol. Exemplos ilustrativos dos polímeros solúveis que podem ser empregados são polioxietileno, poloxâmeros, polivinilpirrolidona e dextrano. Sais úteis incluem, porém sem limitação, cloreto de sódio, cloreto de magnésio e cloreto de cálcio. Lipídios que podem ser empregados incluem, porém sem limitação, ácidos graxos, ésteres de ácido graxo de glicerol, glicolipídios e fosfolipídios.

[0083] Além disso, um ou mais dentre os seguintes podem estar presentes: ligantes como carboximetilcelulose, etil celulose, celulose microcristalina, ou gelatina; excipientes como amido, lactose ou dextrinas, agentes de desintegração como ácido algínico, alginato de sódio, amido de milho e similares; lubrificantes como estearato de magnésio; antiaderentes, como o dióxido de silício coloidal; agentes edulcorantes, como sacarose ou sacarina; um agente flavorizante como hortelã-pimenta, salicilato de metila ou flavorizante de laranja; e um agente de coloração.

[0084] Quando as composições de tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma estiverem na forma de uma cápsula (por exemplo, uma cápsula de gelatina), a mesma pode conter, além dos materiais do tipo acima, um carreador líquido como polietileno glicol, ciclodextrina ou um óleo graxo.

[0085] As composições de tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma podem estar na forma de um líquido, por exemplo, um elixir, xarope, solução, emulsão ou suspensão. O líquido pode ser útil para administração oral ou para entrega por injeção. Quando destinadas à administração oral, as composições de tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma podem compreender um ou mais dentre um agente adoçante, conservantes, corante/colorante e intensificador de sabor. Em composições de tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma para administração por injeção, um ou mais dentre um tensoativo, conservante, agente umectante, agente dispersante, agente de suspensão, tampão, estabilizador e agente isotônico também podem ser incluídos.

[0086] A via de administração preferencial é a administração parenteral, incluindo, porém sem limitação, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural, intranasal, intracerebral, intraventricular, intratecal, intravaginal ou transdérmica. O modo de administração preferencial fica a critério do médico e dependerá em parte do local da condição médica (como o local do câncer). Em uma modalidade mais preferida, tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma ou medicamento que compreende a mesma é administrada intravenosamente.

[0087] As formas líquidas de tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma ou medicamento que

compreende a mesma, podem ser soluções, suspensões ou outra forma similar, e também pode incluir um ou mais dentre os seguintes: diluentes estéreis como água para injeção, solução salina, de preferência, solução salina fisiológica, solução de Ringer, cloreto de sódio isotônico, óleos fixos como mono ou diglicerídeos sintéticos, polietileno glicóis, glicerina ou outros solventes; agentes antibacterianos como álcool benzílico ou metil parabeno; e agentes para o ajuste de tonicidade como cloreto de sódio ou dextrose. Uma combinação ou composição parenteral pode ser contida em uma ampola, uma seringa descartável ou um frasco de múltiplas doses feito de vidro, plástico ou outro material. A solução salina fisiológica é um adjuvante preferencial.

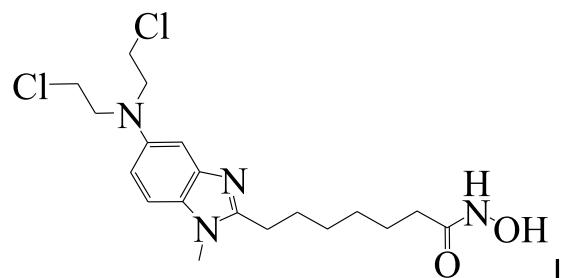
[0088] Tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma ou medicamento que comprehende a mesma pode ser administrada por qualquer via conveniente, por exemplo, por infusão ou injeção de bolo, por absorção através de revestimentos epiteliais ou mucocutâneos, e, preferencialmente, por bolo.

[0089] Exemplos de composições que comprehendem tinostamustina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma são revelados no documento WO2013/040286.

[0090] A presente invenção pode ser adicionalmente entendida por consideração dos seguintes exemplos não limitantes.

Exemplos

[0091] Nos seguintes exemplos, a tinostamustina é denominada EDO-S101 e tem a seguinte fórmula:



[0092] EDO-S101 pode ser preparado como descrito no Exemplo 6 do documento WO-A-2010/085377.

Materiais e Métodos

Atividade antitumoral de EDO-S101 contra modelos de xenoenxerto diferentes de sarcoma de tecidos moles humano

[0093] EDO-S101 e compostos de controle

- EDO-S101 foi fornecido por EDO MundiPharma, e sintetizado como descrito no Exemplo 6 do documento WO-A-2010/085377.
- Irinotecano foi comprado a partir da Actavis.
- Doxorrubicina foi comprada a partir da Sigma-Aldrich, St. Louis, MO.

Sistema de teste: Camundongos

[0094] Os experimentos foram realizados com camundongos sem pelos Atímicos fêmeas, com 9-10 semanas de vida obtidos a partir da Harlan Laboratories (Udine, Itália). Os mesmos foram mantidos sob condições Livre de Patógeno Específico com temperatura e umidade constantes, de acordo com as diretrizes institucionais. Os camundongos foram identificados por etiqueta de orelha.

Grupos de estudo e regimes de tratamento

[0095] Os grupos de estudo são listados abaixo (pelo menos oito camundongos para cada grupo):

- Veículos
- EDO-S101 80 mg/kg de dose unitária i.v.
- EDO-S101 60 mg/kg i.v. uma vez por semana por três semanas (q7dx3, tempo de observação de uma semana seguido por um ciclo subsequente eventual)
- EDO-S101 40 mg/kg i.v. uma vez por semana por três semanas (q7dx3, tempo de observação de uma semana seguido por um ciclo subsequente eventual)

- Irinotecano (modelo TC-71) ou Doxorrubicina (modelo DD013)

[0096] EDO-S101 foi administrado i.v. em um volume de 10 ml/kg. Irinotecano 50 mg/kg foi administrado intravenosamente, uma vez por semana por três semanas, em um volume de 10 ml/kg. Doxorrubicina 8 mg/kg foi administrada intravenosamente, uma vez por semana por duas semanas, em um volume de 10 ml/kg.

Atividade Antitumoral e Tolerância a Fármaco

[0097] Os camundongos com crescimento tumoral foram monitorados duas/três vezes por semana (dependendo da taxa de crescimento tumoral, para evitar tensão desnecessária para os animais) por compasso de Vernier. Os camundongos foram sacrificados quando o tumor chegou a um peso médio de $2 \pm 0,5$ g. A atividade antitumoral será expressa como % de T/C, em que T e C foram o peso de tumor médio de grupos tratados e de controle, respectivamente. Os camundongos foram monitorados diariamente e pesados pelo menos duas vezes por semana. A tolerância foi avaliada com base na perda de peso corporal (BWL) e observação clínica.

Análise Estatística

[0098] A análise estatística foi realizada com o software GraphPad Prism versão 6.01 (GraphPad software, Inc., La Jolla, CA, EUA). O teste ANOVA foi realizado para avaliar se houve diferenças estatisticamente significativas entre grupos tratados e de controle.

Exemplo 1

Atividade antitumoral e tolerância a fármaco em modelo de sarcoma de Ewing TC-71

[0099] 5×10^6 de células TC-71 foram inoculadas subcutaneamente no flanco direito dos camundongos. As massas tumorais crescentes foram medidas com o auxílio de um compasso de

Vernier, e os pesos de tumor ($1 \text{ mm}^3=1 \text{ mg}$) foram calculados pela fórmula: comprimento x (largura) $^2/2$. Quando a carga tumoral alcançou cerca de 100 mg, os camundongos foram aleatorizados em grupos experimentais e o tratamento começou.

[00100] A Figura 1 mostra a atividade antitumoral de EDO-S101 administrado em doses e programações diferentes para camundongos portadores de TC-71. Tanto EDO-S101 administrado a 80 mg/kg em dose unitária quanto a 60 mg/kg q7dx3 foram extremamente eficazes na redução de crescimento tumoral com T/C ideal registrado no dia 21 de 0,5% e 1%, para doses de 80 mg/kg e 60 mg/kg respectivamente.

[00101] O tratamento com EDO-S101 resultou em regressões tumorais mantidas em todos dentre os camundongos tratados com regressões completas (CR) em 4 de 8 e 3 de 8 camundongos nos grupos de 80 mg/kg e 60 mg/kg, respectivamente. A administração de um segundo ciclo de tratamentos tanto em 80 quanto 60 mg/kg atrasou adicionalmente o novo crescimento tumoral sem reter o mesmo. No fim do experimento, um camundongo no grupo que recebe 80 mg/kg e dois camundongos no grupo de 60 mg/kg ainda estavam em CR.

[00102] EDO-S101 administrado a 40 mg/kg q7dx3 foi eficaz em reter o crescimento tumoral em comparação com tumores não tratados com um T/C ideal de 24% (dia 21). Embora o tratamento com EDO-S101 sob esse regime de dosagem tenha resultado em um atraso no crescimento tumoral, nenhuma regressão de tumor no volume tumoral foi observada. O grupo tratado com 40 mg/kg de EDO-S101 não foi administrado com um segundo ciclo de dose devido às dimensões de tumor (TW média de 1055,5 mg no dia 30).

[00103] Irinotecano foi usado como controle positivo. A administração de 50 mg/kg q7dx3 de Irinotecano a camundongos que portam tumor resultou em regressão de tumor em todos os

camundongos com 4 camundongos exibindo CR mantido até a conclusão do experimento. O T/C ideal registrado foi de 0,4% no dia 21.

[00104] Os pesos de tumor para cada animal e dia são relatados na Tabela 1. A análise estatística é relatada na Tabela 2.

[00105] Os tratamentos com EDO-S101 de 40 mg/kg foram bem tolerados com uma BWL máxima de 5,4% registrado no dia 10, 24 h após a administração da primeira dose. Um camundongo no grupo foi encontrado morto por motivos desconhecidos, provavelmente não atribuíveis ao fármaco, visto que todos os outros camundongos no grupo de tratamento não mostram sinais de toxicidade. No grupo tratado com 60 mg/kg de EDO-S101, uma BWL máxima de 11,7% foi observada no dia 25, 48 h após a administração da terceira dose. O segundo ciclo pareceu ser bem tolerado com BWL consistentemente < 9% para todos os regimes de dosagem. Na dose mais alta de 80 mg/kg de EDO-S101, uma perda de peso corporal máxima de 19,3% no dia 14 foi observada, 5 dias após a administração, indicando alguma toxicidade relacionada a dose. Não obstante, os camundongos se recuperaram em 10 dias (dia 24) e o segundo ciclo foi tolerado sem perda de peso corporal significativa. Irinotecano de 50 mg/kg foi bem tolerado com uma BWL máxima de 7,5% registrada no dia 25. A Tabela 3 relata os pesos corporais registrados ao longo do experimento.

[00106] EDO-S101 mostrou-se eficaz contra sarcoma de Ewing. Uma dose de 60 mg/kg de EDO-S101, administrada q7dx3, resultou em uma melhor escolha em termos de eficácia e tolerância.

Tabela 1. Peso de tumor de TC-71 (mg) durante a avaliação *in vivo* de EDO-S101 (os tratamentos começaram no dia 9).

Veículos	Dias desde o inóculo						
	Nº	9	11	14	16	18	21
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
Média		102,9	225,2	436,9	754,4	990,1	1453,1
se		17,2	33,3	79,3	151,8	208,4	298,4

Expo 80	Dias desde o inóculo															
	Nº	9	11	14	16	18	21	23	25	28	30	32	35	38	42	45
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	CR	CR	12,8	37,0	34,3	56,6	237,5	370,1	622,1
726	80,5	65,3	15,6	5,9	7,1	2,5	1,2	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR
716(nn)	57,3	49,8	11,4	3,2	2,3	CR	CR	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	CR	CR	4,6	23,2	56,2	74,5	75,1	191,6	378,9	515,2
Média	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
se	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	Dias desde o inóculo																	
	Nº	9	11	14	16	18	21	23	25	28	30	32	35	38	42	45	49	53
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	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR
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	2976,8
721	82,1	141,3	51,6	23,9	12,2	5,5	0,6	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR
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	3,2	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	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	29,0	50,8	76,2
Média	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
se	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	Dias desde o inóculo										
	Nº	9	11	14	16	18	21	23	25	28	30
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	FD									
734	37,4	40,4	28,7	31,8	25,7	30,6	39,9	35,8	51,6	134,4	205,0
Média	103,5	180,4	180,6	236,4	319,3	348,4	514,5	548,0	733,8	1055,5	1376,1
se	19,8	42,4	56,0	87,5	127,5	174,5	236,6	242,4	328,8	408,2	405,3

Irinotecano										Dias desde o inóculo									
Nº	9	11	14	16	18	21	23	25	28	30	32	35	38	42	45	49	53		
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	3331,8		
731	124,6	90,6	16,6	41,5	11,3	2,4	1,7	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR		
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	105,7	327,2	627,6	1184,6	1062,6		
708	88,1	63,3	17,1	72,8	28,1	7,5	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR		
715	77,9	51,1	13,3	5,1	1,9	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR		
737	61,1	31,1	9,3	7,0	2,3	1,9	1,6	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR		
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	2135,1		
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	308,0		
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	1709,4		
se	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	658,0		

FD: Encontrado Morto

CR: Resposta Completa

Tabela 2. Atividade antitumoral de EDO-S101 contra xenoenxerto de sarcoma de Ewing
 TC-71: análise estatística

	Dias desde o inóculo		
	14	16	18
Veículos vs. EDO 80	p<0,05	p<0,0001	p<0,0001
Veículos vs. EDO60	p<0,05	p<0,0001	p<0,0001
Veículos vs. EDO40	ns	p<0,001	p<0,0001
Veículos vs.			p<0,0001
Irinotecano	p<0,01	p<0,0001	p<0,0001

Tabela 3. Peso corporal de camundongo (g) durante a avaliação *in vivo* de EDO-S101 em xenoenxerto de sarcoma de Ewing TC-71 (os tratamentos começaram no dia 9).

Veículos	Dias desde o inóculo tumoral					
	9	10	11	14	16	18
744	28,3	27	28,3	28,9	29,7	30,2
702	24,3	23,5	24,6	25,2	25,7	24,6
741	29,8	28,8	30,1	30,8	31,5	31,4
756	28,3	27,5	27,9	28,2	28,4	28,4
711	25,3	25,9	26,6	27,7	28,2	28,7
754	27,9	26,8	27,4	27,7	28,8	29,8
719	28,3	27,7	28,7	29,2	30	30,1
705	28,1	26,9	27,6	27,9	25,7	28,8
Média	27,5	26,8	27,7	28,2	28,5	29,0
se	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
% de BWL	0,0	-2,8	0,4	2,4	3,5	5,3
						3,2

EDO 80

	Dias desde o inóculo tumoral																
Nº	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	30,8	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 (mn)	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
Média	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
se	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 BWL	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	Dias desde o inoculo tumoral																		
	Nº	9	10	11	14	16	18	21	23	25	28	30	32	35	38	42	46	49	53
709	26,7	24,4	24,4	24	24,8	24,8	24,6	25	24,1	25	24,8	26,3	25,8	25,5	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	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	
Média	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	25,1	25,4	26,7	28,1	
se	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,7	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	
% de BWL	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	Dias desde o inóculo tumoral											
	Nº	9	10	11	14	16	18	21	23	25	28	30
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	24,2	24,8	25,4	26,2	25,2	27	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	28,3	FD										
734	25,4	25,7	26,2	26,9	26,8	26,5	26,1	27	25,7	26,3	27,4	27,2
Média	27,0	25,6	25,9	26,6	27,2	26,1	26,2	27,1	26,3	27,7	28,5	28,7
se	0,6	0,6	0,5	0,5	0,8	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8	1,0	1,1
% de BWL	0,0	-5,4	-4,0	-1,6	0,7	-3,4	-3,0	0,3	-2,9	2,3	5,3	6,0

Irinotecano		Dias desde o inóculo tumoral																	
Nº		9	10	11	14	16	18	21	23	25	28	30	32	35	38	42	46	49	53
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	28,7	30,7	31,8
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	29,4	30,5	29,5
753		28,6	26,7	26,7	28	27,7	27,1	27	25,7	26,1	27	27,4	27,3	26,1	27,4	27,9	28,5	25	
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	26,1	25,5	25,8
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	27,8	28,3	27,4
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	27,4	27,9	29
732		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	28	29,2	29,8	
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	28,2	29,1	29,9
Média		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	27,8	28,4	28,1
SE		0,6	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	0,4	0,5	0,5	0,7
% de BWL		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	1,5	3,6	2,3

FD: Encontrado Morto

CR: Resposta Completa

Exemplo 2

Atividade antitumoral e tolerância a fármaco em modelo de sarcoma desdiferenciado DD013

[00107] O lipossarcoma desdiferenciado DD013 foi estabelecido e mantido em camundongos sem pelo como descrito em Frapolli R. et al Clin Cancer Res 2010 16: 4958-4967. Resumidamente, os xenoenxertos foram obtidos por transplante de fragmentos de tumor s.c. de 3-4 mm nos flancos dos camundongos. As massas tumorais crescentes foram medidas com o auxílio de um compasso de Vernier, e os pesos de tumor (TW, $1 \text{ mm}^3 = 1 \text{ mg}$) foram calculados pela fórmula: comprimento x (largura) $^2/2$. Quando a carga tumoral alcançou cerca de 200-400 mg, os camundongos foram aleatorizados em grupos experimentais.

[00108] A Figura 2 mostra a atividade antitumoral de EDO-S101 administrado em doses e programações diferentes para camundongos portadores de DD013. Os segundos ciclos foram administrados quando os tumores começaram a crescer novamente no dia 50, 58 e 72 para doses de EDO-S101 de 40, 80 e 60 mg/kg, respectivamente. O tratamento de camundongos que portam tumor com EDO-S101 (80 e 60 mg/kg) induziu a retenção de crescimento tumoral com um T/C ideal no dia 50 de 18% e 14%, para 80 e 60 mg/kg, respectivamente. Independentemente de valores de T/C similares para esses regimes de dosagem, a administração de 60 mg/kg q7dx3 resultou em uma retenção mais suportada do crescimento tumoral, em comparação com administração de uma dose unitária de 80 mg/kg. A administração de um segundo ciclo de EDO-S101 (60 mg/kg) manteve a retenção de crescimento tumoral, e reduziu significativamente o crescimento tumoral ao longo de um período prolongado para a conclusão do experimento. A retenção de crescimento tumoral também foi observada após a administração de um segundo ciclo no grupo que recebe 80 mg/kg de EDO-S101.

[00109] Os camundongos tratados com EDO-S101 (40 mg/kg) q7dx3 revelaram crescimento tumoral reduzido, mas sem uma retenção completa. A administração do segundo ciclo de tratamento, no entanto, promoveu a retenção de crescimento tumoral sob esse regime de dosagem. O T/C ideal foi de 27,2% no dia 50.

[00110] Doxorrubicina foi usada como controle positivo. A administração de 8 mg/kg q7dx2 de doxorrubicina resultou em taxa de crescimento tumoral reduzida em comparação ao controle negativo, com um T/C ideal de 34,1%. Nenhuma retenção de crescimento tumoral foi observada em camundongos tratados com doxorrubicina. Os pesos de tumor para cada animal e dia foram relatados na tabela 4. A análise estatística é relatada na tabela 5.

[00111] BWL <5% foi registrada em todas as doses e programações. Um camundongo no grupo tratado com 80 mg/kg de EDO-S101 foi sacrificado devido à BWL rápida > 30% ocorrer entre os dias 75 e 79 a partir do inóculo (cerca de três semanas após a administração do segundo ciclo) de tratamentos. A necropsia não revelou nenhuma causa macroscopicamente detectável de morte. Doxorrubicina de 8 mg/kg foi bem tolerada com uma BWL máxima de 5,2% registrada no dia 33. A Tabela 6 relata os pesos corporais de camundongo registrados ao longo do experimento.

Tabela 4. Peso de tumor de DD0113 (mg) durante a avaliação *in vivo* de EDO-S101 (os tratamentos começaram no dia 23).

Veículos	Dias desde o inóculo									
	Nº	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	
Média	199,2	291,8	406,0	612,7	777,4	1077,0	1311,4	1648,3	2099,6	
se	31,9	45,3	76,5	104,1	150,8	186,5	244,1	302,9	385,5	

EDO40	Dias desde o inoculo																						
	Nº	23	26	29	33	36	40	43	47	50	54	58	62	65	69	72	75	79	83	87	90	94	98
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	2136,1	2516,4	2716,0	3162,4	
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	1303,3	1078,7	1076,6	1320,3	1083,6	1649,4	1918,5	2036,1	1993,4	2274,9
46	234,4	341,7	304,2	386,0	313,7	394,8	382,2	374,0	477,7	407,8	361,1	400,9	371,1	405,2	409,0	425,4	560,8	394,8	526,5	598,6	820,3	913,4	963,9
43	224,8	312,6	326,8	398,8	375,3	445,1	457,5	497,7	675,3	650,3	647,5	778,6	690,9	866,7	903,6	836,1	876,4	1023,8	1294,1	1450,6	1686,1	1775,6	2276,4
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	463,8	542,4	446,5	533,5
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	1104,6	1322,5	1827,2	2007,9
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	1165,7	1662,8	1853,1	2178,4
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	119,3	133,6	145,4	160,4
54	86,6	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	249,5	318,3	371,6	479,7
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	669,8	703,2	669,8	666,1	756,8	683,9	935,9	1022,8	1226,5	1338,0	1553,1
SE	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	240,3	273,4	297,1	350,5

W	Días desde el inicio																														
	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	340,7	341,5	373,8	355,2	370,1	359,1	359,1	384,4	384,4	387,6	462,4	462,4	462,4	462,4	1144,4	1144,4	1054,5	1054,5	1080,0	1077,8	1774,8	1753,4	1003,1	1967,5	1939,1	2091,8	2142,4	2094,7	2173,7	2120,5	2100,9
23	270,8	439,5	542,7	304,5	634,3	633,0	594,3	417,7	533,9	564,0	420,0	355,4	352,1	347,7	414,7	652,6	571,8	335,3	336,3	365,0	402,0	387,0	403,0	433,4	408,9	368,4	437,1	526,7			
7	256,0	349,4	408,5	434,5	374,9	422,3	395,4	372,6	307,6	325,0	355,4	217,1	125,3	182,7	185,6	110,4	112,6	96,5	125,1	118,4	135,6	111,6	127,1	106,7	186,5	97,0	131,7	157,4			
40	208,0	273,6	265,2	230,8	195,0	178,1	196,5	162,6	176,0	134,2	150,8	353,4	133,1	96,1	130,6	110,6	132,6	56,8	78,1	56,3	73,5	57,9	86,5	70,5	65,4	45,4	81,4	79,4			
53	186,9	232,3	337,8	369,5	309,6	465,9	389,1	384,0	334,7	415,0	404,6	416,0	350,7	371,1	309,4	516,4	355,7	415,0	442,4	626,5	499,8	625,0	701,1	747,9	834,2	833,1	995,4	995,4	1342,5		
42	149,8	199,7	127,5	156,1	131,2	195,4	165,1	156,5	138,1	125,8	116,5	111,0	133,4	46,2	151,5	123,4	152,1	71,0	62,4	42,7	95,1	70,1	87,0	39,6	103,8	42,2	114,1	134,1			
68	197,4	182,1	180,6	179,5	215,2	211,0	214,6	205,0	199,7	327,1	387,9	383,0	187,4	191,3	265,5	387,2	256,1	193,5	209,1	234,7	273,8	225,1	287,7	231,0	255,2	285,9	284,3	358,4			
52	91,0	91,0	119,5	165,1	209,1	215,8	241,2	194,4	257,1	453,8	245,6	255,2	270,4	367,0	401,5	411,8	404,7	426,4	421,2	492,6	599,8	584,9	716,0	676,9	777,9	686,9	935,9	1044,5			
31	95,4	117,1	107,1	114,7	95,8	135,7	94,4	35,9	80,5	77,1	55,8	63,3	46,8	63,8	86,1	70,2	58,1	32,7	31,4	49,8	31,4	30,7	40,7	37,5	33,0	33,0	61,0	64,1			
Media																				436,6	476,6	451,5	518,4	503,0	562,3	502,0	624,6	747,2			
26	31,7	54,4	70,3	96,3	76,7	82,8	75,0	76,3	71,2	85,1	80,5	83,6	94,7	132,9	161,3	167,6	197,7	182,3	178,2	195,7	202,1	201,4	217,4	223,2	230,5	229,5	265,6	322,2			

Días desde o inicio													
	23	26	29	33	36	40	43	47	50	54	58	62	65
33	361,0	410,2	399,5	456,2	446,8	569,1	500,6	426,2	606,0	108,8	920,2	943,1	1025,7
56	272,9	433,7	447,9	403,9	431,6	476,7	547,3	643,5	716,7	636,1	867,6	970,6	939,0
32	241,0	275,2	310,3	293,6	284,2	364,0	355,5	138,2	447,7	469,2	597,4	633,0	626,4
40	205,2	186,5	335,3	271,4	280,3	279,7	251,8	321,9	447,8	456,3	620,6	680,2	670,6
59	191,6	196,0	179,1	229,9	194,9	215,2	227,9	275,0	297,1	339,2	525,3	527,0	491,0
14	176,4	235,0	223,9	247,1	257,3	242,1	416,1	335,7	416,1	436,6	442,9	583,0	567,8
50	118,7	145,4	182,9	151,7	168,5	106,9	154,6	167,6	184,9	213,4	208,6	199,0	201,7
37	113,3	152,8	95,7	103,9	129,4	130,0	116,9	97,1	91,6	125,8	167,1	167,7	102,7
38	91,5	89,0	80,4	105,2	109,8	112,3	108,5	132,0	171,9	186,3	212,9	219,1	222,7
Media	198,0	253,1	251,2	251,0	256,4	283,7	284,8	326,3	384,4	418,9	511,4	549,2	540,3
se	29,5	40,3	43,3	41,3	41,8	41,3	41,3	41,8	52,9	52,4	65,5	73,5	79,1

Nº	Doxorrubicina										Dias desde o inóculo					
	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
Média	199,3	295,8	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
se	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

Tabela 5. Atividade antitumoral de EDO-S101 contra xenoenxerto de lipossarcoma desdiferenciado DD013: análise estatística

	Dias desde o inóculo			
	36	40	43	47
Veículos vs. EDO 80	p<0,05	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Veículos vs. EDO60	p<0,01	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Veículos vs. EDO40	ns	p<0,001	p<0,0001	p<0,0001
Veículos vs.				
Doxorrubicina	ns	p<0,01	p<0,0001	p<0,0001

Tabela 6 Peso corporal de camundongo (g) durante a avaliação *in vivo* de EDO-S101 em xenoenxerto de lipossarcoma desdiferenciado DD013 (tratamentos começaram no dia 23).

Veículos	Dias desde o inóculo									
	Nº	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	
Média	22,9	23,5	24,1	24,4	25,1	25,7	26,2	26,2	26,9	
se	0,6	0,7	0,9	0,7	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
% de BWL	0,0	2,5	5,2	6,5	9,7	12,0	12,1	14,2	17,3	

Dias desde o ónoco
EDO40

N°	23	26	29	33	36	40	43	47	50	54	58	62	65	69	72	75	79	83	87	90	94	98	100		
3	23,322,723,323,524,124,324,4	26	26	1	26	25	825,	925,	625,	926,	7	27	27,	7	28	28,	429,	628,	829,	1	28,	7			
49	24,824,6	26	25,	325,	726,	926,	5	27	27,	527,	227,	227,	727,	928,	928,	929,	327,	829,	528,	828,	429,	129,	6		
46	23,523,424,	823,	424,	625,	224,	926,	126,	125,	325,	2	26	25,	7	26	26,	527,	127,	427,	2	27	27,	626,	827,	8	
43	25,523,125,	324,	525,	325,	825,	726,	926,	426,	425,	3	27	25	27,	326,	327,	926,	525,	826,	127,	327,	228,	2	28		
36	21,721,822,	922,	722,	823,	5	24	24,	424,	623,	423,	823,	325,	324,	824,	924,	9	25	24,	725,	825,	324,	9	24,	2	
35	26	25,527,126,	626,	926,	227,	928,	728,	7	29	28,	729,	629,	6	30	30,	330,	629,	730,	5	30	31	30,	731,	5	
44	21,620,823,	222,	823,	323,	223,	2	25	25,	224,	624,	325,	224,	5	25	25,	6	26	25,	326,	4	27	27,	227,	627,	6
58	21,1	21	22,	221,	321,	621,	822,	423,	422,	121,	921,	821,	722,	423,	123,	523,	822,	522,	723,	622,	922,	7	22,	2	
54	25	25,927,	427,	227,	127,	427,	828,	329,	628,	728,	429,	228,	329,	228,	328,	827,	928,	4	30	28,	2	30	29,	2	
Média	23,623,224,	724,	224,	625,	025,	126,	026,	426,	025,	626,	225,	826,	826,	827,	326,	927,	027,	827,	427,	9	27,	3			
se	0,6	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	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9			
% de BNW	0,0-1,	74,6	2,4	4,1	6,1	6,2	10,	311,	710,	18,	311,	09,	113,	313,	315,	613,	814,	314,	417,	916,	018,	3	15,7		

8 de BNW 0,0-1,74,6 2,4 4,1 6,1 6,2 10,311,710,1 8,3 11,0 9,1 13,313,315,613,814,314,417,916,018,3 15,7

Nº	EDO 80												Dias desde o inóculo												
	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	25,8	25,4	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	25,1	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
Média																									
se	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	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	
% de BML	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

Nº	Dias desde o inóculo																
	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	
Média		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
se	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,6	
% de BWL	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

[00112] Comparando-se o Exemplo 1 e o Exemplo 2, EDO-S101 parece ser mais tolerado em modelos de xenoenxerto DD013, em comparação com modelos de xenoenxerto TC-71. EDO-S101 mostrou-se muito eficaz contra lipossarcoma. A dose de 60 mg/kg administrada q7dx3 resultou na melhor escolha em termos de eficácia e tolerância.

Exemplo 3

[00113] Um Estudo de Fase 1/2 para Investigar a Segurança, Farmacocinética e Eficácia de EDO-S101, uma Molécula de Fusão de Inibição de Histona Desacetilase Alquilante de Primeira Classe (HDACi), nos Pacientes com Tumores Sólidos Avançados

Propósito

[00114] Fase 1: Determinar a segurança, tolerância, dose tolerada máxima (MTD), e dose de fase 2 recomendada (RP2D) de EDO-S101 como um agente único em pacientes com tumores sólidos que progrediram após pelo menos uma (1) linha de terapia padrão.

[00115] Fase 2: Avaliar a eficácia de EDO-S101 em tipos de tumor selecionados.

Condição	Intervenção	Fase
<u>Fase 1:</u> Tumores Sólidos avançados ou metastáticos	Fármaco: EDO-S101	Fase 1/2
<u>Fase 2:</u> câncer pulmonar de célula pequena (SCLC) sarcoma de tecidos moles ou GIST não Kit câncer de mama triplo negativo câncer de ovário		

[00116] Tipo de Estudo: Intervencional

[00117] Desenho do Estudo: Modelo de Intervenção: Atribuição de Grupo Único

[00118] Mascaramento: Estudo Aberto

[00119] Propósito principal: Tratamento

Medidas do Desfecho Primário:

[00120] Fase 1: Escalonamento de Dose até dose máxima administrada (MAD):

a. - Determinar Dose Máxima Tolerada a programação de infusão ideal

[00121] Fase 2: Avaliação de Toxicidade e Taxa de Resposta em Coortes de Tumor Sólido Selecionados:

a. - Confirmar dose de Fase 2 recomendada e programação de infusão ideal em tumores sólidos selecionados

b. - Determinar taxa de resposta objetiva e taxa de benefício clínico em tumores sólidos selecionados

Medidas do Desfecho Secundário:

[00122] Fase 1: Escalonamento de Dose até MAD:

a. - Determinar concentração de plasma máxima (Cmax) de EDO-S101

[00123] Fase 2: Avaliação de Toxicidade e Taxa de Resposta em Coortes de Tumor Sólido Selecionados:

a. - Avaliar a segurança e a tolerância do RP2D da programação selecionada de EDOS101.

b. - Determinar o tempo de sobrevivência livre de progressão para pacientes que receberam o RP2D na programação de infusão ideal

c. - Determinar sobrevivência geral para pacientes que receberam o RP2D na programação de administração de fármaco de estudo selecionada.

d. - Estabelecer os perfis de PK mínimo de EDO-S101.

[00124] Inscrição Estimada: 158

[00125] Fase 1:

[00126] Programação A: EDO-S101, IV, 60 mg/m² até 150 mg/m² nos Dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias

[00127] Programação B: EDO-S101, IV, 60 mg/m² até 150 mg/m² nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias

[00128] Fase 2:

[00129] O RP2D e a programação selecionada serão adicionalmente investigados em pacientes com tipos específicos de tumores sólidos: SCLC recidivante/refratário, sarcoma de tecidos moles, GIST não Kit, cânceres de mama e ovário triplo negativos.

Descrição Detalhada:

[00130] A entidade EDO-S101 I, uma molécula de fusão de primeira classe de um alquilador, bendamustina e um inibidor de histona-desacetylase (HDACi), vorinostat. Esse estudo de fase 1/2 irá inscrever pacientes com tumores sólidos. Esse estudo de fase 1/2 irá inscrever pacientes com vários tumores sólidos avançados.

[00131] O estudo consiste em 2 fases:

a. - Fase 1: Escalonamento de Dose até MAD

b. - Fase 2: Avaliação de Toxicidade e Taxa de Resposta em Coortes de Tumor Sólido Selecionados

[00132] O estudo é projetado como um estudo aberto, teste de Fase 1/2 de EDOS101 de agente único. A porção de fase 1 do estudo é projetada para definir a MTD para duas (2) programações de administração avaliando-se toxicidades durante escalonamento de dose até MAD. A porção de fase 2 do estudo é projetada para avaliar ORR e CBR em quatro (4) ou seis (6) meses dependendo do tipo de tumor sólido.

Elegibilidade

[00133] Idade elegível para estudo: 18 Anos e mais velho (Adulto, Sênior)

[00134] Sexos Elegíveis para o Estudo: Todos

[00135] Voluntários Saudáveis Aceitos: Não

Critérios

[00136] Critérios de Inclusão para porções de Fase 1 e fase 2 do estudo:

1. Consentimento informado por escrito.
2. pacientes ≥ 18 anos com assinatura do consentimento informado.

3. Diagnóstico de tumores avançados ou metastáticos sólidos, a doença deve ter progredido seguindo pelo menos uma linha de terapia padrão.

4. Os pacientes com metástase secundária para o CNS são elegíveis se os mesmos cumprirem determinados critérios.

5. Doença avaliável; mensuravelmente em imageamento ou com marcador de tumor informativo.

6. Descontinuação de terapias contra câncer anteriores pelo menos três (3) semanas ou 5 meia-vidas, o que for mais curto.

7. Estado de desempenho de Grupo de Oncologia Cooperativo Oriental (ECOG) ≤ 2

8. Neutrófilos $\geq 1.500 \mu\text{l}$.

9. Plaquetas $\geq 100000 \mu\text{l}$.

10. Aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase (AST/ALT) ≤ 3 de limite superior de normal (ULN). Em caso com envolvimento de fígado ALT/ AST $\leq 5 \times$ ULN.

11. Bilirrubina total $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ salvo se elevada devido a síndrome de Gilbert.

12. Creatinina $\leq 1,5 \text{ ULN}$.

13. Potássio sérico com faixa normal.
14. Se for uma mulher com potencial fértil (isto é, não pós-menopausa ou cirurgicamente estéril), deve disposta a se abster de realizar relações sexuais ou empregar uma proteção eficaz ou método médico contraceptivo durante a administração de fármaco de estudo e períodos seguintes. Se for um homem, deve ser estéril ou estar disposto a se abster de realizar relações sexuais ou empregar uma proteção eficaz ou método médico contraceptivo durante o tratamento de estudo e pelo menos 6 meses após o último tratamento.

Critérios de Exclusão para porções de Fase 1 e Fase 2 do estudo:

15. Os pacientes com câncer de sistema nervoso central (CNS).
16. Os pacientes com intervalo de QTc >450 ms para homens e >470 ms para mulheres.
17. Os pacientes que estão em tratamento com fármacos conhecidos por prolongar o intervalo de QT/QTc.
18. Os pacientes que estão em tratamento com Ácido Valproico em qualquer uma de suas indicações (epilepsia, transtorno de humor) devem ser excluídos ou devem interromper o uso da medicação.
19. Qualquer condição médica grave que interfira com aderência aos procedimentos de estudo.
20. Histórico anterior de malignidade de tumor sólido diagnosticado nos últimos três (3) anos de inscrição no estudo excluindo carcinoma de célula basal adequadamente tratado da pele, carcinoma de célula escamosa da pele, ou câncer cervical in situ, câncer de mama in situ, câncer de próstata in situ (pacientes não deve ter exibido evidência de doença ativa por 2 anos antes da inscrição)
21. Mulheres grávidas ou lactantes.

22. Falha cardíaca congestiva de estágio III/IV da Associação Cardíaca de Nova Iorque (NYHA), arritmias não controladas adequadamente, ou outras comorbidades significativas [por exemplo, infecção ativa que requer terapia sistêmica, histórico de infecção por vírus imunodeficiente humano (HIV), ou Hepatite B ou Hepatite C ativa].

23. Uso de outros agentes investigacionais em 30 dias ou 5 meia-vidas antes da primeira dose do fármaco de estudo. Contanto que o paciente tenha se recuperado de quaisquer toxicidades relacionadas \geq Grau 1.

24. Tratamento com esteroides em sete (7) dias antes do tratamento de estudo. Os pacientes que exigem uso intermitente de broncodilatadores, injeções de esteroides tópicas ou esteroides locais não serão excluídos do estudo. Os pacientes que foram estabilizados a 10 mg de prednisolona oralmente PO QD (ou equivalente), diariamente ou menos de sete (7) dias antes da administração de fármaco de estudo são permitidos.

Critérios de Elegibilidade específicos para Tumor de Fase 2

[00137] Os pacientes de Fase 2 devem cumprir critérios de inclusão/exclusão específicos para coorte além dos critérios de inclusão/exclusão gerais para o estudo de Fase 1 e Fase 2 listados abaixo.

População de Paciente de Coorte 1: SCLC Recidivante/Refratário

1. Estágio de doença limitado ou extensivo histológica ou citologicamente confirmado de SCLC. A doença deve estar progredindo durante ou recidivando após o tratamento anterior.

2. Pelo menos uma linha de quimioterapia combinada anterior incluindo doses adequadas de composto de platina e que progrediu durante a terapia ou após o tratamento anterior.

3. Pelo menos 3 semanas ou 5 meia-vidas, o que for mais

curto, deve ter decorrido desde o tratamento anterior, contanto que o paciente tenha se recuperado de quaisquer toxicidades relacionadas a \leq Grau 1.

4. Radioterapia anterior é aceitável contanto que o paciente tenha se recuperado de quaisquer toxicidades agudas relacionadas à radioterapia.

População de Paciente de Coorte 2: Sarcoma de Tecidos Moles Recidivante/Refratário ou GIST não Kit

1. Diagnóstico histologicamente confirmado de sarcoma não avançado, ressecável ou de tecido mole metastático não amenizável para tratamento curativo com cirurgia ou radioterapia excluindo: condrossarcoma, neuroblastoma, osteossarcoma, rabdomiossarcoma embrionário, ou sarcoma de Kaposi.

2. Deve ter recebido pelo menos um regime de quimioterapia combinada de primeira linha anterior ou pelo menos dois regimes de agente único de primeira linha. A quimioterapia adjuvante não é considerada de primeira linha, salvo caso uma progressão de doença em 6 meses de tratamento.

3. A doença deve estar progredindo/recidivando durante ou após o tratamento anterior. Pelo menos 3 semanas devem ter decorrido desde a quimioterapia anterior ou 5 meia-vidas, o que for mais curto, contanto que o paciente tenha se recuperado de quaisquer toxicidades relacionadas a \leq Grau 1.

4. A presença de doença mensurável, como definido por Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST 1.1, Eisenhauer et al. 2009).

População de Paciente de Coorte 3: Câncer de Mama Triplo Negativo Recidivante/Refratário

1. Câncer de Mama Metastático Triplo Negativo localmente avançado ou metastático histológica ou citologicamente confirmado.

2. Deve ter recebido pelo menos uma linha de quimioterapia, pelo menos 3 semanas devem ter decorrido desde a quimioterapia anterior ou 5 meia-vidas, o que for mais curto, contanto que o paciente tenha se recuperado de toxicidade agudas de terapias anteriores a ≤ grau 1.

3. A radioterapia anterior é aceitável contanto que seja aplicável em 4 quatro semanas antes do início de seu teste e o paciente tenha se recuperado de quaisquer toxicidade agudas relacionadas à radioterapia.

4. A doença deve estar progredindo/recidivando durante ou após o tratamento anterior.

5. Presença de doença mensurável, como definido por Critérios de Avaliação de Resposta.

População de Paciente de Coorte 4: Câncer de Ovário Recidivante/Refratário

1. Câncer de ovário avançado histológica ou citologicamente confirmado: câncer de ovário epitelial, câncer peritoneal primário ou câncer de trompas de Falópio (excluindo câncer de ovário de limite) que é resistente ou refratário à terapia com platina.

a. Câncer de ovário resistente à platina é definido como doença que respondeu à terapia com platina primária e, então, progrediu em 6 meses ou doença que progrediu durante ou em seis meses de conclusão de uma terapia com platina subsequente.

b. Doença refratária à platina primária é definida como doença que não respondeu a um regime à base platina ou experimentou recorrência de doença em 3 meses de conclusão de um regime à base de platina de primeira linha.

2. A doença deve estar progredindo/recidivando durante ou após o tratamento anterior. Pelo menos 3 semanas devem ter decorrido desde a quimioterapia anterior ou 5 meia-vidas, o que for

mais curto, contanto que o paciente tenha se recuperado de toxicidade aguda de terapias anteriores a ≤ grau 1.

3. A presença de doença mensurável, como definido por Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST 1.1, Eisenhauer et al. 2009).

REIVINDICAÇÕES

1. Tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de sarcoma em um paciente em necessidade do mesmo selecionado a partir de sarcoma de tecidos moles, sarcoma ósseo ou tumor estromal gastrointestinal (GIST) não KIT.

2. Tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para uso no tratamento de sarcoma, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o sarcoma é da família de Ewing de tumores.

3. Tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para uso no tratamento de sarcoma, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o sarcoma é tumor de Ewing ósseo.

4. Tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para uso no tratamento de sarcoma, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o sarcoma é tumor de Ewing extraósseo.

5. Tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para uso no tratamento de sarcoma, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o sarcoma é tumor neuroectodérmico primitivo (PNET).

6. Tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para uso no tratamento de sarcoma, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o sarcoma é lipossarcoma.

7. Tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para uso no tratamento de sarcoma, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o lipossarcoma é lipossarcoma bem diferenciado, lipossarcoma mixoide, lipossarcoma

pleomórfico ou lipossarcoma desdiferenciado.

8. Tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para uso no tratamento de sarcoma, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o lipossarcoma é lipossarcoma desdiferenciado.

9. Tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para uso no tratamento de sarcoma, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo fato de que o câncer é recidivante e/ou refratário.

10. Tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para uso no tratamento de sarcoma, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, sendo a tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, caracterizada pelo fato de ser administrada intravenosamente ao paciente em necessidade do mesmo em um nível de dosagem de 0,3 até 300 mg/m² de área de superfície corporal do paciente, de 60 até 150 mg/m² de área de superfície corporal do paciente ou de 80 até 100 mg/m² de área de superfície corporal do paciente.

11. Tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para uso no tratamento de sarcoma, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, sendo a tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, caracterizada pelo fato de ser administrada intravenosamente ao paciente em necessidade do mesmo nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de tratamento de 28 dias ou nos dias 1 e 15 de um ciclo de tratamento de 28 dias.

12. Tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para uso no tratamento de sarcoma, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, sendo a tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, caracterizada pelo fato de ser administrada intravenosamente ao paciente em necessidade do

mesmo ao longo de um tempo de infusão de 60 minutos; ou um tempo de infusão de 45 minutos; ou um tempo de infusão de 30 minutos.

13. Tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para uso no tratamento de sarcoma, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, sendo a tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, caracterizada pelo fato de ser administrada intravenosamente ao paciente em necessidade do mesmo em um nível de dosagem de 80 mg/m^2 até 100 mg/m^2 de área de superfície corporal do paciente, nos dias 1 e 15 de um ciclo de tratamento de 28 dias, e ao longo de um tempo de infusão de 60 minutos.

14. Tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para uso no tratamento de sarcoma, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que o paciente é tratado com tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, e radioterapia

15. Tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para uso no tratamento de sarcoma, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o dito tratamento de radioterapia é dado ao paciente em necessidade do mesmo em uma dose de 1 a 5 Gy ao longo de 5-10 dias consecutivos, e preferivelmente 2 Gy ao longo de 5-10 dias consecutivos.

16. Kit caracterizado pelo fato de compreender tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, juntamente com instruções para tratar sarcoma selecionado a partir de sarcoma de tecidos moles, sarcoma ósseo ou tumor estromal gastrointestinal (GIST) não KIT.

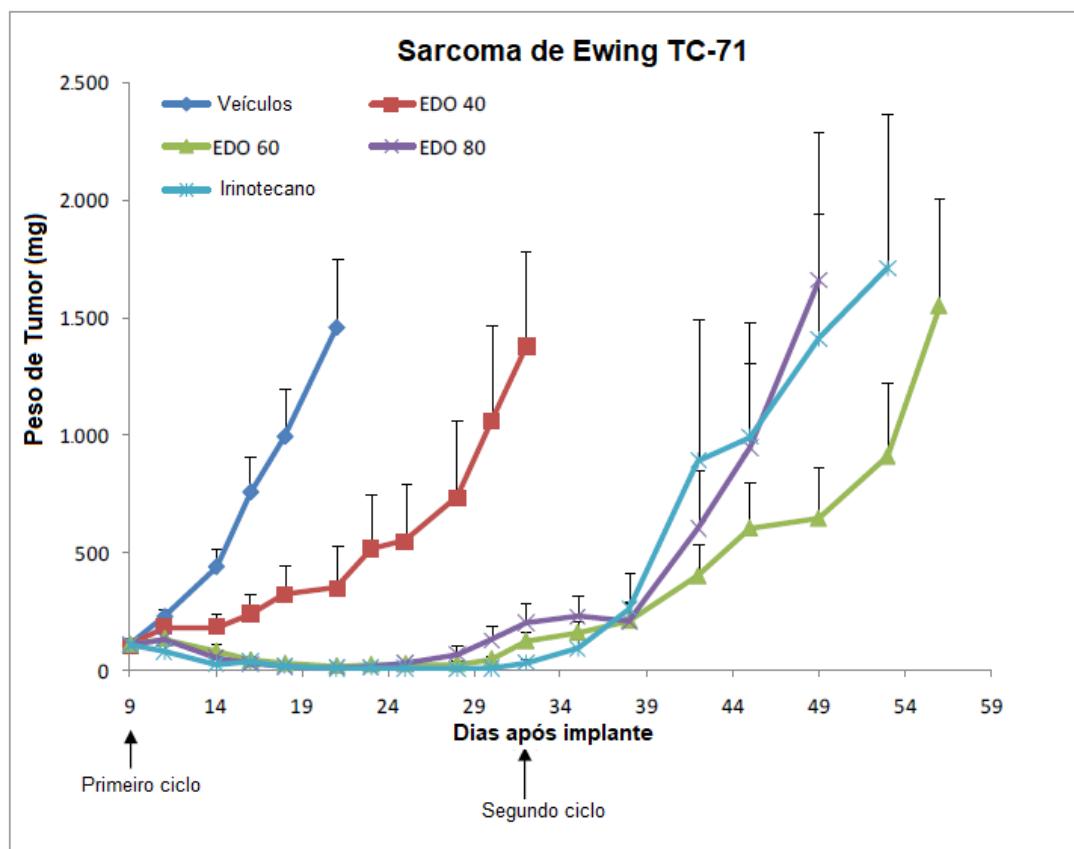


Figura 1

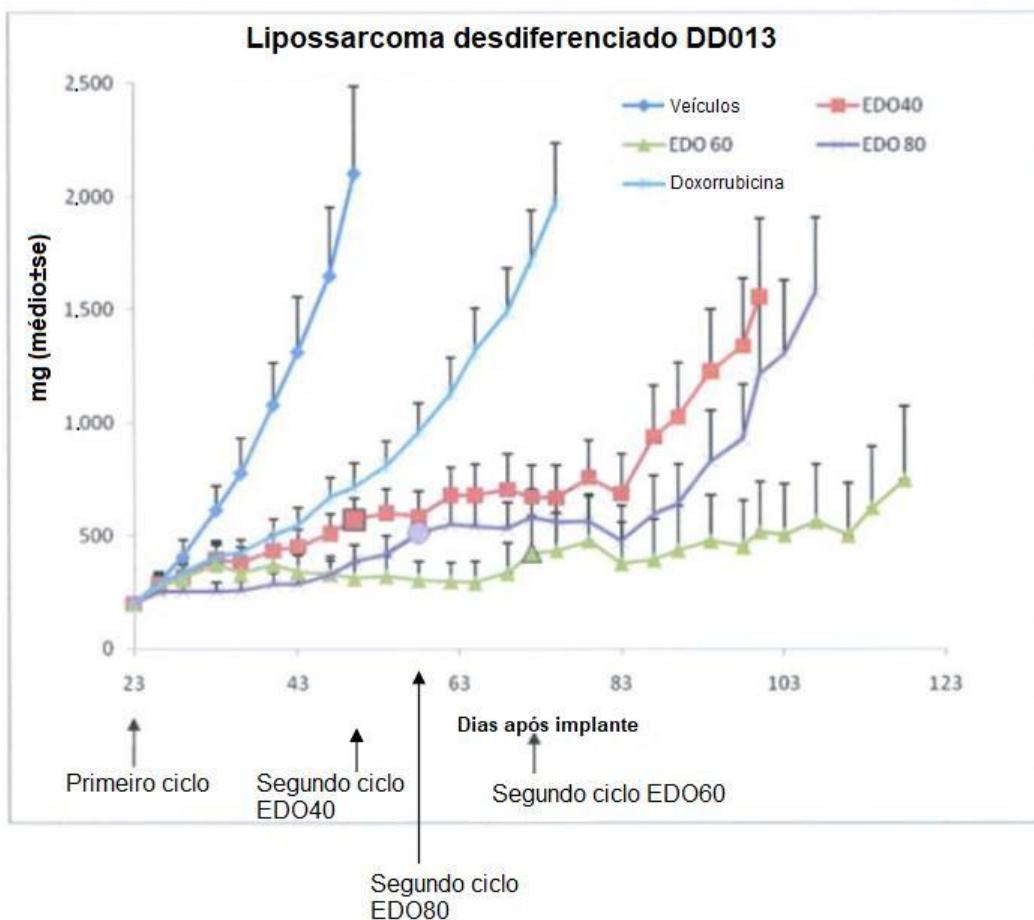


Figura 2

RESUMO

Patente de Invenção: **"TINOSTAMUSTINA PARA USO NO TRATAMENTO DE SARCOMA".**

Proporciona-se tinostamustina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para uso no tratamento de sarcoma em um paciente em necessidade do mesmo.