

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 919 626**

51 Int. Cl.:

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2019 PCT/EP2019/061142**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2019 WO19211322**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2019 E 19720629 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2022 EP 3787632**

54 Título: **Régimen de tratamiento para el tratamiento de cáncer de mama avanzado positivo para el receptor de estrógenos**

30 Prioridad:

02.05.2018 EP 18170382

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.07.2022

73 Titular/es:

**ESTETRA SPRL (100.0%)
Rue Saint-Georges 5-7
4000 Liège, BE**

72 Inventor/es:

**COELINGH BENNINK, HERMAN JAN TIJMEN y
VERHOEVEN, CAROLE**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 919 626 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

Régimen de tratamiento para el tratamiento de cáncer de mama avanzado positivo para el receptor de estrógenos

La presente invención se refiere al campo del tratamiento de cáncer de mama. Más particularmente, la invención se refiere a productos para su uso en el tratamiento de cáncer de mama avanzado positivo para el receptor de estrógenos en un sujeto que se ha tratado con un supresor de la actividad de estrógenos seleccionado de un modulador selectivo del receptor de estrógenos (MSRE), un inhibidor de aromatasa y un antiestrógeno, comprendiendo dicho tratamiento la administración de un componente de estetrol seleccionado de estetrol, profármacos de estetrol y combinaciones de los mismos, en el plazo de 12 semanas después de que se haya interrumpido el tratamiento con un supresor de la actividad de estrógenos.

Antecedentes de la técnica

El cáncer de mama es una de las principales causas de mortalidad por cáncer entre las mujeres occidentales, y se predice que se convertirá en la causa principal de muerte por cáncer en las mujeres orientales en países tales como Japón en un futuro próximo. La Sociedad Americana contra el Cáncer estima que 1 de cada 9 mujeres se enfrenta a un riesgo de por vida de esta enfermedad, que resultará mortal para aproximadamente una cuarta parte de las mujeres que presentan la enfermedad. Se sabe que los tumores de mama son sensibles a estrógenos, lo que significa que la formación y el crecimiento de tales tumores están estimulados por estrógenos tales como 17beta-estradiol. El 17beta-estradiol es un estrógeno que es endógeno del cuerpo humano y que se encuentra tanto en mujeres como en hombres. Se sabe que los estrógenos aumentan el riesgo de tumores de mama mediante la inducción de un aumento mediado por el receptor de estrógenos (RE) en la frecuencia de división (proliferación) de células mamarias. La división celular es esencial en el complejo proceso de génesis del cáncer humano puesto que, por sí misma, aumenta el riesgo de error genético, particularmente errores genéticos tales como inactivación de genes supresores de tumores.

Un elemento importante del tratamiento de tumores sensibles a estrógenos es la supresión de efectos inducidos por estrógenos no deseables. Los efectos inducidos por estrógenos pueden suprimirse o incluso eliminarse mediante la administración de un supresor de la actividad de estrógenos tal como un modulador selectivo del receptor de estrógenos (MSRE), un inhibidor de aromatasa o un antiestrógeno.

Una terapia usada habitualmente para bloquear los sitios del receptor de estrógenos implica la administración de antiestrógenos. Los antiestrógenos son una clase de productos químicos que impiden que los estrógenos produzcan su respuesta completa en tejidos diana. Un ejemplo de un compuesto de este tipo es el fulvestrant, que es un antiestrógeno puro puesto que degrada el receptor de estrógenos.

Los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE) son otra clase de supresores de la actividad de estrógenos que se usan habitualmente en el tratamiento de cánceres sensibles a estrógenos. El tamoxifeno (TAM) es un ejemplo de un MSRE. A diferencia de los antiestrógenos, los MSRE presentan propiedades tanto antagonistas como agonistas de los estrógenos.

Los inhibidores de aromatasa (IA) actúan bloqueando la producción de estrógenos. Existen dos tipos de inhibidores de aromatasa aprobados para tratar el cáncer de mama: inhibidores esteroideos irreversibles, tales como exemestano, que forma un enlace permanente y desactivante con la enzima aromatasa (la enzima responsable de la síntesis de estrógenos), e inhibidores no esteroideos, tales como anastrozol y letrozol, que inhiben la síntesis de estrógenos a través de la competencia reversible por la enzima aromatasa.

A menudo, el tratamiento de cáncer de mama mediante la administración de un supresor de la actividad de estrógenos (terapia endocrina) es altamente eficaz, pero su utilidad está limitada por la resistencia intrínseca y adquirida habitual. Se han propuesto múltiples mecanismos responsables de la resistencia endocrina, e incluyen la desregulación de diversos componentes de la propia ruta del RE, alteraciones en moléculas de señalización de la supervivencia celular y del ciclo celular, y la activación de rutas de escape que pueden proporcionar estímulos alternativos de proliferación y supervivencia a los tumores.

Por tanto, a pesar de los beneficios de usar un supresor de la actividad de estrógenos en el tratamiento de cáncer de mama positivo para RE, con el tiempo se produce resistencia al tratamiento en un gran número de pacientes (A. A. Larionov y W. R. Miller, *Future Oncology*, vol. 5, n.º 9, págs. 1415-1428, 2009). Clínicamente, la resistencia en sí puede manifestarse como recidiva o recaída del cáncer durante o después de completar la farmacoterapia, tras la cirugía o, en casos poco frecuentes, después de una respuesta patológica completa (eliminación de todo el tejido canceroso). Alternativamente, en el entorno prequirúrgico, puede observarse resistencia como evolución clínica de la enfermedad primaria, lo que habitualmente constituye un aumento en el tamaño del tumor primario o en la diseminación de la enfermedad a ganglios regionales o más allá a los sitios metastásicos más lejanos. Cambios patológicos tales como un aumento en el grado del tumor o un aumento en la proliferación son indicadores de una posible resistencia a la terapia. En el entorno prequirúrgico, la resistencia

se presenta como una falta primaria de respuesta en la etapa temprana del tratamiento, lo que implica una resistencia innata, o más tarde tras un periodo de respuesta, lo que sugiere una resistencia adquirida. Se ha sugerido que, con el tiempo, recaerán hasta el 40-50% de todos los pacientes positivos para RE tratados con un supresor de la actividad de estrógenos (C. X. Ma, C. G. Sanchez, y M. J. Ellis, *Oncology*, vol. 23, n.º 2, págs. 133-142, 2009).

La práctica clínica actual, ante un tumor de mama que ha desarrollado resistencia al supresor de la actividad de estrógenos, consiste en iniciar el tratamiento con fármacos quimioterápicos. Sin embargo, estos potentes fármacos tienen efectos secundarios muy perjudiciales. Por tanto, existe una gran necesidad de tratamientos alternativos para cánceres de mama avanzados positivos para el receptor de estrógenos que tengan menos efectos secundarios dañinos.

Singer *et al.* (Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer, *Carcinogenesis* (2014), 35, 2447-2451) describen un estudio en el que se investigó el efecto de un tratamiento preoperatorio de 14 días con 20 mg de E4 al día sobre los marcadores de proliferación tumoral, la expresión del receptor de esteroides sexuales y los parámetros endocrinos en un ensayo de margen preoperatorio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, en 30 mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con cáncer de mama temprano positivo para el receptor de estrógenos.

El documento WO 2004/103377 describe el uso de estetrol en el tratamiento o la prevención de dolor musculoesquelético en un mamífero que recibe la administración de un supresor de estrógenos seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de aromatasa, análogos de GnRH, inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2), inhibidores de 17 α -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, gestágenos, antiestrógenos y combinaciones de los mismos, comprendiendo dicho tratamiento administrar estetrol en una cantidad eficaz para prevenir dicho dolor musculoesquelético,

Coelingh Bennink *et al.* (Clinical effects of the fetal estrogen estetrol in a multiple-rising-dose study in postmenopausal women, *Maturitas* (2016), 91, 93-100) describen los efectos de estriol sobre el crecimiento, la expresión génica y la activación de elementos de respuesta a estrógenos en líneas celulares de cáncer de mama humano. Se halló que el estriol actuaba como un estrógeno potente y ejercía un efecto mitógeno sobre células T-47D y MCF-7 a concentraciones de 10⁻⁹ M (288 pg/ml) y más altas. Los autores concluyen: "Al igual que E2 (estradiol), bajos niveles de E3 pudieron desencadenar una respuesta estrogénica robusta en células de cáncer de mama. Por tanto, nuestros datos sugieren precaución con respecto al uso de E3 por parte de los supervivientes al cáncer de mama".

Sumario de la invención

La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier contenido que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona sólo con fines informativos.

Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento, diagnóstico o cirugía se refiere a los compuestos, a las composiciones farmacéuticas y a los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento, el diagnóstico o la cirugía del cuerpo humano o animal mediante terapia.

La presente invención proporciona una terapia alternativa útil para tratar cánceres de mama avanzados positivos para el receptor de estrógenos que se han vuelto resistentes a un supresor de la actividad de estrógenos o para tratar cánceres de mama avanzados positivos para estrógenos en sujetos que han rechazado el tratamiento con un supresor de la actividad de estrógenos debido a los efectos secundarios inaceptables.

Más particularmente, la invención proporciona un tratamiento de cáncer de mama avanzado positivo para el receptor de estrógenos en un sujeto que se ha tratado con un supresor de la actividad de estrógenos seleccionado de un modulador selectivo del receptor de estrógenos (MSRE), un inhibidor de aromatasa y un antiestrógeno, comprendiendo dicho tratamiento la administración de un componente de estetrol a dicho sujeto en el plazo de 12 semanas después de que se haya interrumpido el tratamiento con un supresor de la actividad de estrógenos, seleccionándose dicho componente de estetrol de estetrol, profármacos de estetrol en forma de derivados de estetrol en los que el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidroxilo se ha sustituido por un radical acilo de un carboxílico hidrocarbonado, ácido sulfúrico, ácido sulfónico o ácido sulfámico de 1-25 átomos de carbono, y combinaciones de los mismos.

Los inventores han hallado que la administración de un componente de estetrol a un sujeto que padece cáncer de mama, y que se ha tratado con un supresor de la actividad de estrógenos, puede tener un impacto favorable inesperado sobre la evolución del tumor y, en algunos casos, puede incluso inducir la regresión del tumor. Además, debido a su estrogenicidad, la administración de los componentes de estetrol a estos sujetos tiene un efecto ventajoso sobre la calidad de vida (CdV). Por tanto, el tratamiento con el componente de estetrol puede usarse de manera adecuada para retrasar el tratamiento con fármacos quimioterápicos y para eliminar la hipoestrogenicidad provocada por el tratamiento anterior con un supresor de la actividad de estrógenos.

Este sorprendente hallazgo deriva de la observación por parte de los inventores de que puede administrarse un componente de estetrol a altas dosis a pacientes con cáncer de mama sin generar los efectos secundarios inaceptables observados habitualmente para altas dosis de otros estrógenos. Además, el tratamiento de la invención tiene un impacto positivo sobre los efectos secundarios hipoestrogénicos inducidos por el tratamiento anterior con supresores de la actividad de estrógenos. Los ejemplos de efecto secundario no deseable que puede remediarse mediante el presente tratamiento incluyen alteraciones del estado de ánimo (depresión/irritabilidad), sofocos, artralgia, dolencias vulvovaginales, alteraciones del sueño, problemas cognitivos, amnesia y disminución de la masa ósea.

El presente tratamiento puede emplear la administración oral, mucosa (tal como sublingual, sublabial, bucal, intranasal), transdérmica, parenteral (tal como i.v.) o subcutánea del componente de estetrol.

Descripción detallada de la invención

La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier contenido que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona sólo con fines informativos.

Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento, diagnóstico o cirugía se refiere a los compuestos, a las composiciones farmacéuticas y a los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento, el diagnóstico o la cirugía del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Definiciones

El término "componente de estetrol", tal como se usa en el presente documento, abarca estetrol así como profármacos de estetrol en forma de ésteres de estetrol que son derivados de estetrol en los que el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidroxilo se ha sustituido por un radical acilo de un carboxílico hidrocarbonado, ácido sulfúrico, ácido sulfónico o ácido sulfámico de 1-25 átomos de carbono.

El término "estetrol" se refiere a estra-1,3,5(10)-trien-3,15 α ,16 α ,17 β -tetrol. El término estetrol también abarca hidratos de este estrógeno.

Siempre que se defina una "dosis" o una "dosis diaria" en términos de "equivalente de estetrol", significa que la dosificación administrada es equivalente a una dosis de estetrol monohidratado administrada por vía oral tal como se especifica. Tal como se usa en el presente documento, el término "cáncer de mama avanzado" se refiere a cáncer de mama avanzado localmente (cáncer de mama que ha evolucionado localmente pero no hay signos de que el cáncer se haya diseminado más allá de la región mamaria) y/o a cáncer de mama metastásico (cáncer de mama que se ha diseminado desde su sitio de origen a otras partes del cuerpo).

La calificación de que un cáncer de mama tiene "resistencia adquirida a un supresor de la actividad de estrógenos" significa que el tratamiento del cáncer de mama con dicho supresor de la actividad de estrógenos ya no es eficaz, tal como evidencia la clasificación de "enfermedad progresiva" según la guía RECIST revisada (New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (versión 1.1), Eur. J. Cancer (2009), 45, 228-247).

Según esta guía, la evaluación se realiza comparando imágenes del/de los tumor(es) en diferentes fases durante el tratamiento. Tal como se detalla adicionalmente en la sección 4.3.1 de la guía RECIST revisada, las lesiones diana se clasifican en una de las siguientes categorías:

- respuesta completa (RC);
- respuesta parcial (RP);
- enfermedad progresiva (EP);
- enfermedad estable (EE).

Según la presente invención, la administración del componente de estetrol comienza en el plazo de 12 semanas después de que se haya interrumpido el tratamiento con un supresor de la actividad de estrógenos. El periodo de tiempo entre la interrupción del tratamiento con un supresor de la actividad de estrógenos y el comienzo de la administración del componente de estetrol es igual al número de días que han transcurrido entre el primer día en el que no se ha administrado el supresor de la actividad de estrógenos según el protocolo relevante y el día en el que se administra por primera vez el componente de estetrol.

Métodos de tratamiento

Según una realización preferida, el presente tratamiento comprende la administración ininterrumpida de dosis del componente de estetrol durante un periodo de al menos 2 semanas, preferiblemente durante un periodo de al menos 4 semanas, en dosificaciones equivalentes a una dosificación oral diaria de 10 a 80 mg de estetrol, más preferiblemente equivalentes a una dosificación oral diaria de 20 a 60 mg de estetrol.

Las cantidades necesarias para ser eficaces difieren de un individuo a otro y se determinan por factores tales como el tipo y estadio del cáncer, el peso corporal, la vía de administración y la eficacia de la sustancia estrogénica particular usada.

La administración del componente de estetrol según la presente invención comienza preferiblemente en el plazo de 8 semanas, más preferiblemente en el plazo de 4 semanas, después de que se haya interrumpido el tratamiento con un supresor de la actividad de estrógenos.

En una realización de la invención, el tratamiento comprende la administración del componente de estetrol a un sujeto hembra sometida a ooforectomía o posmenopáusica que ha decidido interrumpir el tratamiento con un supresor de la actividad de estrógenos. Los síntomas inaceptables de hipoestrogenicidad son el principal motivo por el cual los sujetos interrumpen el tratamiento con un supresor de la actividad de estrógenos. La administración del componente de estetrol según la presente invención elimina rápidamente estos síntomas inaceptables y generalmente tiene un impacto favorable sobre la evolución del cáncer de mama.

En otra realización particularmente preferida de la presente invención, el tratamiento comprende la administración del componente de estetrol a un sujeto cuyo cáncer de mama ha adquirido resistencia a dicho supresor de la actividad de estrógenos.

Es importante observar que, antes de la presente invención, la práctica generalmente aceptada para tratar el cáncer de mama avanzado positivo para el receptor de estrógenos que se ha vuelto resistente a un supresor de la actividad de estrógenos era evitar la administración de cualquier tipo de estrógeno.

Por ejemplo, en un folleto informativo de 2013 sobre la menopausia (accesible en: <https://www.fda.gov:80/FDAgov/ForConsumers/ByAudience/ForWomen/ucm118627.htm>), la FDA advierte encarecidamente que no se ingieran medicamentos que contienen estrógenos *"si usted tiene o ha tenido determinados cánceres tales como cáncer de mama o cáncer de útero"*.

De manera similar, el folleto informativo para el paciente sobre el producto de estrógenos solo Premarin establece *"No ingerir Premarin [...] si usted tiene o ha tenido alguna vez cáncer de mama, o si usted sospecha que lo tiene"*.

En una publicación de 2009, Ellis *et al.* (Matthew J. Ellis *et al.*; 2009, JAMA, 302(7): 774-780) notifican que el tratamiento con estrógenos tiene un efecto adverso sobre la calidad de vida: tal como puede leerse en la sección de resultados, bajo el párrafo "Análisis de la calidad de vida",

"en general se observó un aumento significativo en la gravedad de los efectos secundarios desde el nivel inicial hasta el seguimiento (de 0,47 a 0,80; $P < 0,001$), pero el cambio no fue significativamente diferente por rama de tratamiento (0,47-0,70 en la rama de 6 mg frente a 0,46-0,92 en la rama de 30 mg; $P = 0,10$)".

Además, en la sección de discusión de la publicación, Ellis *et al.* establecen: "También observamos que los intensos efectos secundarios del estradiol tienen un efecto adverso sobre la CdV que se mitigan al reducir la dosis de estradiol".

Por tanto, va en contra de esta doctrina ampliamente aceptada tratar a sujetos con cáncer de mama avanzado positivo para el receptor de estrógenos con componente de estetrol estrogénico.

Sin desear estar restringidos por la teoría, se cree que los beneficios inesperados (y la ausencia de efectos estrogénicos no deseados) están asociados con las propiedades especiales del componente de estetrol.

Hasta ahora, la administración de estrógenos en el contexto del tratamiento de cáncer de mama se ha visto limitado en términos de dosis aceptables debido a varios efectos secundarios (tales como, por ejemplo, náuseas o incluso acontecimientos tromboembólicos y cardiovasculares en el caso de la administración oral). El presente solicitante ha demostrado (entre otros, en el ejemplo 2) que puede administrarse un componente de estetrol a altas dosis sin generar los efectos secundarios observados habitualmente con la administración de altas dosis de otros estrógenos.

Además, el solicitante ha demostrado (entre otros, en el ejemplo 1) que, sorprendentemente, la administración de un componente de estetrol puede retrasar el crecimiento tumoral.

Además, el presente tratamiento es muy eficaz para contrarrestar el hipoestrogenismo que se observa en pacientes con cáncer de mama que se han tratado con supresores de la actividad de estrógenos. Los síntomas de hipoestrogenismo pueden ser muy graves, e incluyen alteraciones del estado de ánimo (depresión/irritabilidad), sofocos, artralgia, dolencias vulvovaginales, alteraciones del sueño, problemas cognitivos, amnesia y disminución de la masa ósea.

Un beneficio muy importante del tratamiento de segunda línea según la presente invención en comparación con el tratamiento de segunda línea habitual con fármacos quimioterápicos reside en el hecho de que, al contrario que este último tratamiento, el presente tratamiento no tiene ningún efecto adverso sobre la calidad de vida (CdV) del sujeto. De hecho, tal como se explicó anteriormente, debido al hecho de que el presente tratamiento contrarresta el hipoestrogenismo inducido durante el tratamiento de primera línea, la CdV de los sujetos mejora realmente con el presente tratamiento.

La calidad de vida del sujeto se evalúa, por ejemplo, con la evaluación funcional de la terapia contra el cáncer de mama (FACT-B) y la subescala endocrina (FACT-ES) (versión 4, véase <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>). Puede encontrarse más información sobre estas evaluaciones en las publicaciones de Fallowfield *et al.* (British J. of Cancer, 2012, 106, págs. 1062-1067) y de Webster *et al.* (Health and Quality of Life Outcomes, 2003, 1, pág. 79).

Las mayores puntuaciones de las escalas y subescalas indican una mejor calidad de vida. Se considera que una diferencia de 5 en el índice de resultado del ensayo (TOI), una suma de las subescalas de preocupaciones físicas, funcionales y de cáncer de mama, es una diferencia clínicamente relevante de mínima importancia.

En una realización preferida, la calidad de vida del sujeto tratado mediante la terapia de la invención se mejora por consiguiente durante el transcurso del tratamiento por un aumento de al menos 5 en el TOI, preferiblemente por un aumento de al menos 7 en el TOI, incluso más preferiblemente un aumento de al menos 10 en el TOI.

En una realización particular de la invención, el componente de estetrol se administra durante un periodo de tratamiento de al menos 8 semanas, preferiblemente al menos 24 semanas, más preferiblemente al menos 1 año.

En una realización adicional, se monitoriza la carga tumoral durante el periodo de tratamiento a intervalos regulares. Si disminuye la carga tumoral (RC o RP según los criterios RECIST) o permanece estable (EE según los criterios RECIST), se continúa el tratamiento con el componente de estetrol. Si la carga tumoral evoluciona (EP según los criterios RECIST), se inicia el tratamiento con un fármaco quimioterápico.

Según una realización particularmente preferida del presente tratamiento, se comienza la administración de un agente quimioterápico cuando la monitorización muestra que ha aumentado la carga tumoral. En una realización incluso más preferida, se continúa la administración del componente de estetrol durante la administración del agente quimioterápico, en particular si se mejoraron los síntomas hipoestrogénicos durante el tratamiento anterior con estetrol.

En una realización particular, el componente de estetrol se administra una vez al día en una dosis unitaria de una vez al día conveniente.

Según una realización particularmente preferida, el presente tratamiento comprende la administración oral, sublingual, sublabial o bucal del componente de estetrol. Lo más preferiblemente, el tratamiento comprende la administración oral del componente de estetrol.

En el presente tratamiento, el componente de estetrol se administra preferiblemente en una cantidad eficaz para conseguir una concentración mínima en plasma sanguíneo de equivalente de estetrol de al menos 600 pg/ml, preferiblemente de al menos 1000 pg/ml, más preferiblemente al menos 1500 pg/ml, todavía más preferiblemente al menos 2000 pg/ml. Tal como se usa en el presente documento, "niveles mínimos" significa la concentración más baja que alcanza un fármaco antes de administrarse la siguiente dosis.

Generalmente, los niveles mínimos en plasma sanguíneo de equivalente de estetrol resultantes no superan 20000 pg/ml, preferiblemente no superan 18000 pg/ml, más preferiblemente no superan 16000 pg/ml, todavía más preferiblemente no superan 14000 pg/ml.

Tal como puede deducirse a partir del ejemplo 2, una dosificación oral diaria de 10 mg de estetrol da como resultado una concentración mínima en plasma de estetrol superior a 1000 pg/ml.

La seguridad del componente de estetrol es un aspecto clave de la presente invención que posibilita la administración de este componente estrogénico a niveles mucho mayores que otros estrógenos y, por tanto, posibilita el presente tratamiento.

Aún otro aspecto importante del tratamiento de la invención es que, puesto que el propio estetrol no se une a SHBG, los cambios en los niveles en plasma de SHBG no influyen en la disponibilidad del estetrol. Esto difiere del estradiol en que se une a SHBG con una alta afinidad de aproximadamente el 40% (Hammond GL *et al.*, Climacteric. 2008;11 Supl. 1:41-6). Una consecuencia directa de esto es que hay disponible más del estetrol administrado en comparación con un tratamiento basado en estradiol en el que una parte significativa del fármaco administrado se une a SHBG.

Por motivos de conveniencia y también para conseguir altas tasa de cumplimiento, el presente tratamiento utiliza preferiblemente intervalos de administración de 1 día, 1 semana o 1 mes. Son particularmente preferidos los regímenes que emplean la administración oral, sublingual, bucal o sublabial una vez al día del componente de estetrol. Los más preferidos son los regímenes que emplean la administración oral una vez al día del componente de estetrol.

Población de pacientes

El sujeto tratado según la invención es preferiblemente un ser humano, especialmente una mujer. Dicho sujeto padece cáncer de mama avanzado localmente y/o metastásico (en el presente documento, "avanzado"). Dicho cáncer de mama tiene un estado positivo para el receptor de estrógenos (RE⁺).

El presente tratamiento es particularmente eficaz si el sujeto es una mujer posmenopáusica o una mujer que se ha sometido a ooforectomía.

Preferiblemente, el sujeto que se somete al tratamiento según la presente invención se ha tratado anteriormente con tamoxifeno y/o un inhibidor de aromataasa. En esta realización, el tratamiento con tamoxifeno abarca, por ejemplo, el tratamiento con el fármaco Nolvadex[™], y el tratamiento con un inhibidor de aromataasa abarca el tratamiento con uno o más de, por ejemplo, anastrozol (Arimidex[™]), letrozol (Femara[™]), exemestano (Aromasin[™]) y/o aminoglutetimida (Orimeten[™]).

En una realización particular, el sujeto no ha recibido tratamiento con fulvestrant (7-alfa[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfonil)nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17beta-diol, comercializado con el nombre comercial Faslodex[™]), en el plazo de 6 meses del inicio del tratamiento según la invención.

Otro aspecto de la invención se refiere a una unidad de dosificación oral que comprende un fármaco quimioterápico oral, junto con 10-80 mg del componente de estetrol, preferiblemente 20-60 mg el componente de estetrol, en la que el fármaco quimioterápico oral se selecciona de capecitabina, ciclofosfamida, vinorelbina, metotrexato y combinaciones de los mismos.

Aún otro aspecto de la invención se refiere a un kit de partes que comprende al menos una unidad de dosificación que contiene un fármaco quimioterápico y una pluralidad de unidades de dosificación orales que contienen 10-80 mg del componente de estetrol, preferiblemente 20-60 mg del componente de estetrol, en el que el fármaco quimioterápico se selecciona de gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, paclitaxel unido a albúmina, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, doxorubicina liposomal, epirubicina, eribulina, ixabepilona, ciclofosfamida, vinorelbina y combinaciones de los mismos. El fármaco quimioterápico se proporciona preferiblemente en una forma de dosificación que es adecuada para administración intravenosa.

Se prefiere particularmente que el kit de partes contenga instrucciones para administrar conjuntamente la al menos una unidad de dosificación que contiene el fármaco quimioterápico y las unidades de dosificación que contienen el componente de estetrol.

Los ejemplos de unidades de dosificación orales que pueden emplearse según la presente invención incluyen comprimidos y cápsulas. Lo más preferiblemente, la unidad de dosificación oral es un comprimido.

Ejemplos

Ejemplo 1

Con el fin de evaluar el potencial de un componente de estetrol para inhibir el crecimiento de células de cáncer de mama privadas de estrógenos, se llevaron a cabo estudios *in vitro* en células de cáncer de mama MCF7 privadas de estrógenos a largo plazo (células LTED). Las células LTED se privan de estrógenos, lo que las convierte en un modelo *in vitro* adecuado para estudiar los efectos farmacológicos en mujeres que han estado usando supresores de la actividad de estrógenos durante mucho tiempo.

Se sembraron las células LTED en placas de 6 pocillos a una densidad de 30.000 células por pocillo. Se mantuvieron las células en IMEM libre de rojo de fenol con FBS destilado con carbón al 5% (DCC-FBS). El día 3, se reemplazó el medio con IMEM libre de rojo de fenol nuevo con DCC-FBS al 5%. Luego se expusieron las células a 6 concentraciones diferentes de estetrol que oscilaban entre 10⁻¹² M y 10⁻⁷ M o a etanol como control de

vehículo. La concentración final de vehículo fue el 0,1% de etanol para todos los experimentos. Cada tratamiento se realizó por duplicado.

El día 5 se cambió el medio y el día 7 se sometieron las placas a análisis de recuento celular. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

	Número de células por pocillo ($\times 10^5$)
Control	5,36
Estetrol 10^{-12} M	5,58
Estetrol 10^{-11} M	3,62
Estetrol 10^{-10} M	0,63
Estetrol 10^{-9} M	0,56
Estetrol 10^{-8} M	0,59
Estetrol 10^{-7} M	0,49

Estos resultados muestran que el estetrol puede inhibir el crecimiento de células LTED. La inhibición máxima se observa a 10^{-10} M y no se detecta ninguna inhibición adicional a mayores concentraciones de estetrol.

Ejemplo 2

Para cada grupo dosificado a 2, 10, 20 y 40 mg de estetrol diarios (administración oral), se analizó el contenido en plasma de estetrol de 9 a 10 pacientes el día 7 y el día 14. Para cada grupo de dosis, se calculó el nivel mínimo promedio de todas las pacientes en ambos días.

Tal como se ilustra en la tabla 2, los resultados muestran una buena linealidad de la dosis. Además, este estudio ha demostrado que el estetrol a estos altos niveles de dosis se toleraba bien, mientras que dosificaciones comparables de otros estrógenos provocan efectos secundarios significativos tales como náuseas, lo que tiene un impacto negativo sobre la CdV.

Tabla 2 - Niveles en plasma mínimo y $C_{\max}$ de estetrol en función de la dosis oral administrada

Dosis oral estimada diaria (mg)	Nivel en plasma mínimo (pg/ml)	Nivel en plasma $C_{\max}$ (pg/ml)
2	240	1.300
10	1.500	9.500
20	1.950	23.500
40	5.070	82.700

Ejemplo 3

Se lleva a cabo un estudio multicéntrico con una inclusión de aproximadamente 9 meses de duración.

Se lleva a cabo un estudio abierto, de fase I/IIa, de aumento de la dosis con un diseño de cohorte 3 + 3 para determinar la dosis recomendada de E4 para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado. Después de completar la parte de la fase I del estudio (es decir, 4 semanas de tratamiento), las pacientes reciben tratamiento adicional durante 8 semanas a su nivel de dosis de fase I individual (parte de la fase IIa del estudio). Las pacientes se tratan durante 12 semanas. El tratamiento continúa después de 12 semanas de tratamiento hasta que la paciente se retira del estudio, o bien debido a acontecimientos adversos (AA) inaceptables o bien debido a la evolución de la enfermedad. Se realiza un seguimiento a estas pacientes según la práctica clínica, incluyendo evaluaciones radiológicas del tumor.

Población de sujetos: en total, se inscriben en el estudio al menos 9 pacientes con cáncer de mama avanzado localmente y/o metastásico RE^+ que han agotado todas las opciones de tratamiento. Las pacientes son posmenopáusicas desde hace al menos 5 años y no han tenido éxito con el tratamiento antiestrogénico con tamoxifeno e inhibidor de aromatasa porque el cáncer se ha vuelto resistente al tratamiento con tamoxifeno o inhibidor de aromatasa, o porque la paciente ha interrumpido el tratamiento debido a los efectos secundarios inaceptables. No se permite el tratamiento con fulvestrant en el plazo de 6 meses antes del inicio del tratamiento con E4.

Objetivos y variables del estudio:

Objetivo primario: evaluar la toxicidad limitante de la dosis (TLD) del tratamiento con E4 para estimar la dosis máxima recomendada en pacientes con cáncer de mama avanzado. Esta se evalúa siguiendo el número de pacientes con una TLD en la parte de la fase I del estudio (es decir, 4 semanas de tratamiento).

Objetivos secundarios:

- evaluar la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama avanzado tratados con E4, mediante preguntas específicas sobre los síntomas de deficiencia de estrógenos;
- evaluar la respuesta antitumoral preliminar de E4 en pacientes con cáncer de mama avanzado, según RECIST 1.1 al final del estudio (es decir, después de 12 semanas);
- evaluar los niveles mínimos (C_{mín}) de E4 en pacientes con cáncer de mama avanzado, mediante la medición de las concentraciones en plasma de E4 antes de la administración de dosis en diferentes puntos de tiempo durante el estudio.

Objetivo de seguridad:

- evaluar el perfil de seguridad de E4 en pacientes con cáncer de mama avanzado mediante:
 - la realización de parámetros de laboratorio rutinarios;
 - la realización de exploración física;
 - la medición de las constantes vitales;
 - la medición de electrocardiogramas (ECG);
 - el registro y la monitorización de la incidencia y la gravedad de los AA y AAG clínicos;
 - mediante evaluaciones radiológicas del tumor.

Diseño del estudio:

La parte de la fase I del estudio sigue el diseño 3 + 3 tradicional con aumento de la dosis entre pacientes para seleccionar la dosis recomendada en pacientes con cáncer de mama avanzado (la dosis recomendada es la dosis que provoca una TLD en $\leq 17\%$ de las pacientes). Las pacientes se inscriben en cohortes a niveles de dosis secuencialmente crecientes de E4. Un comité de revisión de seguridad, establecido antes del inicio del estudio, revisa los datos de seguridad y toxicidad de cada cohorte, y decide cómo proceder con el aumento de la dosis.

Las pacientes se tratan en cohortes de tres pacientes, recibiendo cada una el mismo nivel de dosis. Si ninguna de las tres pacientes muestra una TLD a ese nivel de dosis, la siguiente cohorte de tres pacientes recibe la siguiente dosis más alta.

De lo contrario, se trata una segunda cohorte de tres pacientes al mismo nivel de dosis. Si exactamente una de las seis pacientes tratadas a una dosis particular presenta una TLD, el ensayo continúa con el siguiente nivel de dosis más alto. Si dos o más de las seis pacientes presentan una TLD a un nivel de dosis determinado, se detiene el aumento en ese nivel. Se considera que este nivel de dosis es un nivel de dosis no tolerable. Entonces la dosis recomendada se define como el siguiente nivel de dosis más bajo.

En el caso de que se produzcan dos o más acontecimientos de TLD en la misma paciente entre una cohorte de tres pacientes, queda a discreción del comité de revisión de seguridad determinar si se ha alcanzado una dosis no tolerable. El aumento de la dosis se inicia con 20 mg, y aumenta en intervalos de 20 mg hasta una dosis máxima de 60 mg de E4. Se considera que las pacientes que no completan 4 semanas de tratamiento (fase I) por motivos distintos de la TLD no pueden evaluarse para determinar la toxicidad y se reemplazan.

Después de completar la parte de la fase I del estudio (es decir, 4 semanas de tratamiento), las pacientes reciben tratamiento adicional durante 8 semanas a su nivel de dosis de fase I individual (parte de la fase IIa del estudio). La parte de la fase IIa del estudio incluye evaluaciones exploratorias de la eficacia para evaluar los posibles efectos antitumorales de E4 según los criterios RECIST basándose en la evaluación de imágenes obtenidas antes y al final del tratamiento.

Producto de prueba, dosis y modo de administración:

Se somete el tratamiento a un aumento de dosis de 20 mg, 40 mg y 60 mg de E4 entre las cohortes según el diseño 3 + 3 hasta que se determina la dosis no tolerable o se alcanza la dosis máxima anticipada (DMA) de 60 mg. Las pacientes se tratan una vez al día con una administración oral de E4.

A las pacientes que completan las dos fases del estudio (es decir, 12 semanas) y no muestran evolución de la enfermedad se les ofrece tratamiento con E4 adicional según el criterio de los investigadores. Se realiza un seguimiento a estas pacientes según la práctica clínica, incluyendo evaluaciones radiológicas del tumor. El tratamiento puede continuar hasta que la paciente se retire, o bien debido a AA inaceptables o bien debido a la evolución de la enfermedad.

Métodos estadísticos:

Se realizan análisis estadísticos en cuatro poblaciones de pacientes: Conjunto de análisis completo (FAS): todos los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y firmaron el formulario de consentimiento informado (FCI). Con intención de tratar (ITT): la población ITT consiste en todas las pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio. La ITT se usa para los análisis de seguridad.

Ejemplo 4

Una paciente con cáncer de mama de 71 años, que había recibido anteriormente tres tipos diferentes de supresores de la actividad de estrógenos (letrozol, tamoxifeno y anastrozol) participó en el estudio que se describe en el ejemplo 3. Ella había interrumpido todos los tratamientos con supresores de la actividad de estrógenos debido a los efectos secundarios inaceptables (incluyendo el aumento de la depresión).

La paciente no se había tratado con quimioterapia ya que no estaba dispuesto a aceptar el efecto adverso sobre la CdV relacionado con el tratamiento de quimioterapia.

Al inicio del tratamiento con E4, la paciente tenía enfermedad progresiva. La paciente se trató con 20 mg de E4 al día (dosis inicial y más baja en el estudio). Toleró muy bien el tratamiento. Sólo se notificó un AA, que se consideró que estaba relacionado con el tratamiento con E4, para la paciente durante 12 semanas de tratamiento. La paciente experimentó mastalgia con intensidad leve. Notificó que se sentía mucho mejor que antes del inicio del tratamiento con E4, de modo que el tratamiento tuvo un efecto ventajoso sobre su CdV. E4 también tuvo un impacto favorable sobre la evolución del tumor, ya que la carga tumoral permaneció estable durante el tratamiento. La paciente decidió continuar con la misma dosis de E4 después de completar el periodo de estudio de 12 semanas.

REIVINDICACIONES

1. Componente de estetrol para su uso en el tratamiento de cáncer de mama avanzado positivo para el receptor de estrógenos en un sujeto que se ha tratado con un supresor de la actividad de estrógenos seleccionado de un modulator selectivo del receptor de estrógenos (MSRE), un inhibidor de aromatasa y un antiestrógeno, comprendiendo dicho tratamiento la administración del componente de estetrol al sujeto en el plazo de 12 semanas después de que se haya interrumpido el tratamiento con un supresor de la actividad de estrógenos, seleccionándose dicho componente de estetrol de estetrol, profármacos de estetrol en forma de derivados de estetrol en los que el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidroxilo se ha sustituido por un radical acilo de un carboxílico hidrocarbonado, ácido sulfúrico, ácido sulfónico o ácido sulfámico de 1-25 átomos de carbono, y combinaciones de los mismos.
2. Componente de estetrol para su uso en el tratamiento según la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende la administración del componente de estetrol durante al menos 8 semanas, preferiblemente al menos 24 semanas, más preferiblemente al menos 1 año.
3. Componente de estetrol para su uso en el tratamiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el tratamiento comprende la administración del componente de estetrol a un sujeto cuyo cáncer de mama ha adquirido resistencia a dicho supresor de la actividad de estrógenos.
4. Componente de estetrol para su uso en el tratamiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el tratamiento comprende la administración del componente de estetrol a un sujeto hembra sometida a ooforectomía o posmenopáusica cuyo tratamiento con un supresor de la actividad de estrógenos se interrumpió tras la aparición de efectos secundarios inaceptables.
5. Componente de estetrol para su uso en el tratamiento según las reivindicaciones 1-4, en el que se monitoriza la carga tumoral durante el tratamiento, y se comienza la administración de un agente quimioterápico cuando la monitorización muestra que ha aumentado la carga tumoral.
6. Componente de estetrol para su uso en el tratamiento según la reivindicación 5, en el que se continúa la administración del componente de estetrol durante la administración del agente quimioterápico.
7. Componente de estetrol para su uso en el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el tratamiento comprende la administración ininterrumpida de dosis del componente de estetrol durante un periodo de al menos 2 semanas en dosificaciones equivalentes a una dosificación oral diaria de 10 a 80 mg de estetrol, más preferiblemente de 20 a 60 mg de estetrol.
8. Componente de estetrol para su uso en el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el tratamiento comprende la administración oral, sublingual, bucal o sublabial del componente de estetrol.
9. Componente de estetrol para su uso en el tratamiento según la reivindicación 8, en el que el tratamiento comprende la administración oral del componente de estetrol.
10. Componente de estetrol para su uso en el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sujeto no se ha tratado con fulvestrant en el periodo de 6 meses previo a la administración del componente de estetrol.
11. Componente de estetrol para su uso en el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sujeto es una mujer posmenopáusica o una mujer sometida a ooforectomía.
12. Componente de estetrol para su uso en el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el componente de estetrol es estetrol.
13. Unidad de dosificación oral que comprende un fármaco quimioterápico oral seleccionado de capecitabina, ciclofosfamida, vinorelbina, metotrexato y combinaciones de los mismos, junto con 10-80 mg de componente de estetrol, seleccionándose dicho componente de estetrol de estetrol, profármacos de estetrol en forma de derivados de estetrol en los que el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidroxilo se ha sustituido por un radical acilo de un carboxílico hidrocarbonado, ácido sulfúrico, ácido sulfónico o ácido sulfámico de 1-25 átomos de carbono, y combinaciones de los mismos.
14. Kit de partes que comprende al menos una unidad de dosificación que contiene un fármaco quimioterápico seleccionado de gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, paclitaxel unido a albúmina, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, doxorubicina liposomal, epirubicina, eribulina, ixabepilona, ciclofosfamida, vinorelbina y combinaciones de los mismos, y una pluralidad de unidades de dosificación orales que contienen 10-100 mg de componente de estetrol, seleccionándose dicho componente de estetrol de estetrol, profármacos de estetrol en

forma de derivados de estetrol en los que el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidroxilo se ha sustituido por un radical acilo de un carboxílico hidrocarbonado, ácido sulfúrico, ácido sulfónico o ácido sulfámico de 1-25 átomos de carbono, y combinaciones de los mismos.