

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 907 840**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)
A61K 38/15 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2017 PCT/US2017/058614**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2018 WO18081475**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2017 E 17864117 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.01.2022 EP 3532059**

54 Título: **Terapia combinada de inhibidor de proteína de bromodominio y extraterminal**

30 Prioridad:

27.10.2016 US 201662413763 P
20.09.2017 US 201762560840 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2022

73 Titular/es:

CELGENE QUANTICEL RESEARCH, INC.
(100.0%)
9393 Towne Centre Drive
San Diego, CA 92129, US

72 Inventor/es:

CHO, ROBERT y
STAFFORD, JEFFREY ALAN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 907 840 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

Terapia combinada de inhibidor de proteína de bromodominio y extraterminal

5 **Campo**

Las realizaciones descritas en el presente documento proporcionan composiciones, formulaciones y métodos para tratar el cáncer y las enfermedades neoplásicas; en las que dichos tratamientos incluyen terapias combinadas que comprenden la administración de un inhibidor de proteína de bromodominio y extraterminal (BET, *Bromodomain and Extra-Terminal*) y un agente quimioterapéutico, tal como temozolomida o paclitaxel.

Antecedentes

15 Sigue existiendo la necesidad de composiciones, formulaciones y métodos para tratar sujetos con cánceres tales como, por ejemplo, carcinoma basocelular, linfomas No Hodgkin (LNH) recidivantes o refractarios, glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico u otros tumores sólidos avanzados.

Por ejemplo, el carcinoma basocelular (CBC) es un cáncer común en todo el mundo, y su incidencia va en aumento. Solo en Estados Unidos, más de 3,5 millones de nuevos pacientes son diagnosticados cada año con cáncer de piel no melanoma. La mayoría de los CBC se pueden curar con terapia tópica, cirugía, radioterapia o una combinación de las mismas. El CBC avanzado, sin embargo, suele provocar desfiguración y morbilidad significativas con secuelas físicas y psicológicas asociadas, porque CBC comúnmente se produce en zonas expuestas al sol, tales como el rostro. Asimismo, una pequeña proporción de estos cánceres son metastásicos y no son susceptibles a la terapia tópica. Casi todos los CBC se asocian a la señalización aberrante de erizo (Hh, Hedgehog), que estimula el crecimiento celular no regulado, y varios inhibidores terapéuticos de Hh han demostrado ser útiles en el tratamiento del CBC. Desafortunadamente, aproximadamente el 20 % de los CBC desarrollan resistencia a los inhibidores actuales de Hh, generalmente a través de la reactivación de la vía Hh mediante mutaciones que interfieren con la bolsa de unión al fármaco, aumentan la actividad de señalización de Hh o actúan a través de cambios en el número de copias concurrentes en los genes supresores. Los pacientes se beneficiarán del desarrollo de agentes bien tolerados que superen estas vías de resistencia, por ejemplo, dirigiéndose a proteínas en dirección 3' en las vías de señalización pertinentes.

Sumario

35 La invención se refiere a una combinación de medicamentos para su uso en el tratamiento del cáncer o de enfermedades neoplásicas, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de proteína de bromodominio y extraterminal (BET), y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente quimioterapéutico que no inhibe directamente a BET, en donde el al menos un inhibidor de proteína de bromodominio y extraterminal (BET) es 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el agente quimioterapéutico es temozolomida.

45 En una realización preferida de la combinación de medicamentos para usar en el tratamiento del cáncer o una enfermedad neoplásica de la invención, la combinación del inhibidor de BET y el agente quimioterapéutico proporciona una reducción sinérgica de la proliferación celular en un tumor del paciente o un aumento sinérgico de la apoptosis en un tumor, en comparación con solo el inhibidor de BET o solo el agente quimioterapéutico.

50 En una realización preferida de la combinación de medicamentos para usar en el tratamiento del cáncer o una enfermedad neoplásica de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de BET y agente quimioterapéutico combinados es al menos un 50 % menor que la cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno cuando el inhibidor de BET y el agente quimioterapéutico se usan individualmente.

55 En una realización preferida de la combinación de medicamentos para usar en el tratamiento del cáncer o una enfermedad neoplásica de la invención, el cáncer o la enfermedad neoplásica se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de línea media con NUT, (*Nuclear Protein in Testis*, proteína nuclear en los testículos), linfoma de Burkitt, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, melanoma, glioblastoma y meduloblastoma.

En una realización preferida de la combinación de medicamentos para usar en el tratamiento del cáncer o una enfermedad neoplásica de la invención, el cáncer o la enfermedad neoplásica es glioblastoma.

60 En una realización preferida de la combinación de medicamentos para usar en el tratamiento del cáncer o una enfermedad neoplásica de la invención, el cáncer es resistente a la temozolomida.

65 En una realización preferida de la combinación de medicamentos para usar en el tratamiento del cáncer o una enfermedad neoplásica de la invención, el al menos un inhibidor de BET está formulado para la administración oral.

En una realización preferida de la combinación de medicamentos para usar en el tratamiento del cáncer o una

enfermedad neoplásica de la invención, el al menos un inhibidor de BET y el agente quimioterapéutico se administran simultáneamente.

5 En una realización preferida de la combinación de medicamentos para usar en el tratamiento del cáncer o una enfermedad neoplásica de la invención, el al menos un inhibidor de BET y el agente quimioterapéutico se administran secuencialmente.

10 En una realización preferida de la combinación de medicamentos para usar en el tratamiento del cáncer o una enfermedad neoplásica de la invención, el inhibidor de BET está presente en una cantidad para potenciar el efecto terapéutico del agente quimioterapéutico.

Descripción de los dibujos

15 La FIG. 1 es un gráfico que muestra la inhibición del crecimiento tumoral dependiente de la dosis medida por el volumen tumoral en un modelo de PDX (*Patient-Derived Xenograft*, xenoinjerto obtenido de paciente) de CMTN, COH70, tras la dosificación con el Compuesto A (4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona). La dosificación del compuesto A por vía oral (v.o.) una vez al día durante tres días consecutivos, seguida de cuatro días libres (3 veces/semana); — Vehículo; - - - - Compuesto A a 12,5 mg/kg v.o. 3 veces/semana; — — Compuesto A a 16 mg/kg v.o. 3 veces/semana; - - - - Compuesto A a 20 mg/kg v.o. 3 veces/semana; ETM es el Error Típico de la Media.

20 La FIG. 2 es un gráfico que muestra la inhibición del crecimiento tumoral dependiente de la dosis medida por el volumen tumoral en un modelo GBM PDX, GBM15, tras la dosificación con el Compuesto A. — Vehículo; - - - - Compuesto A a 15 mg/kg v.o. una vez al día durante 5 días consecutivos, seguido de 2 días libres (5/2); — — Compuesto A a 25 mg/kg v.o. una vez al día durante 3 días consecutivos, seguido de 4 días libres (3/4); - - - - Compuesto A a 37,5 mg/kg v.o. una vez al día durante 2 días consecutivos, seguido de 5 días sin (2/5); ETM es el error típico de la media.

30 La FIG. 3 es un gráfico que muestra la inhibición del crecimiento tumoral de xenoinjertos de GBM3 (GBM PDX) mediante la administración bien del Compuesto A, la temozolomida (TMZ), o una combinación del Compuesto A y TMZ. — Vehículo; - - - - Compuesto A a 12 mg/kg v.o. una vez al día; - - - - Compuesto A a 6 mg/kg v.o. dos veces al día; — — Compuesto A a 6 mg/kg v.o. dos veces al día combinado con TMZ 50 mg/kg i.p. (inyección intraperitoneal) administrados los días 7-9 y 22-24; - - - - TMZ 50 mg/kg i.p. administrados los días 7-9, 22-24; ETM es el error típico de la media.

35 La FIG. 4 es un esquema que describe un diseño de estudio global útil para demostrar la seguridad o eficacia de las composiciones farmacéuticas.

40 La FIG. 5 se refiere a la probabilidad de Toxicidad Limitante de la Dosis (TLD) de acuerdo con la distribución previa. □ PI; ○ PM; △ PF; + PLM; x PLF.

La FIG. 6 muestra curvas de toxicidad de la dosis útiles para la simulación.

45 La FIG. 7 es un esquema que muestra las recomendaciones publicadas para curar la diarrea inducida por el tratamiento (Benson *et al.*, 22 *J. Clin. Oncol.* 2918 (2004)), modificadas para concordar con un protocolo de estudio.

50 La FIG. 8 es un gráfico que muestra la inhibición del crecimiento tumoral de xenoinjertos PA0165 mediante la administración del Compuesto A, Romidepsina o una combinación de Compuesto A y Romidepsina. 3/4 son 3 días de administración y 4 días sin administración; Q4D una vez cada 4 días; Q7D una vez cada 7 días; — Control; - - - - Compuesto A a 25 mg/kg, 3/4; - - - - Romidepsina a 1,5 mg/kg Q4Dx3; — — Compuesto A a 25 mg/kg, 3/4 combinado con Romidepsina a 1,5 mg/kg Q7D; - - - - Compuesto A a 25 mg/kg, 3/4 combinado con Romidepsina a 0,75 mg/kg Q7D. Los volúmenes tumorales se representaron como la media ± error típico de la media (ETM).

55 La FIG. 9 es un gráfico que muestra la curva de supervivencia de xenoinjertos PA0165 mediante la administración del Compuesto A, Romidepsina o una combinación de Compuesto A y Romidepsina. 3/4 son 3 días de administración y 4 días sin administración; Q4D una vez cada 4 días. — Control; - - - - Compuesto A a 25 mg/kg, 3/4; - - - - Romidepsina a 1,5 mg/kg Q4Dx3; — — Compuesto A a 25 mg/kg, 3/4 combinado con Romidepsina a 1,5 mg/kg Q7D; - - - - Compuesto A a 25 mg/kg, 3/4 combinado con Romidepsina a 0,75 mg/kg Q7D.

60 La FIG. 10 es un gráfico que muestra la inhibición del crecimiento tumoral de xenoinjertos PA0165 mediante la administración del Compuesto A, Abraxane o una combinación de Compuesto A y Abraxane. — Control; - - - - Compuesto A a 25 mg/kg; - - - - Abraxane a 10 mg/kg; — — Compuesto A a 25 mg/kg combinado con Abraxane a 10 mg/kg; - - - - Compuesto A a 12,5 mg/kg combinado con Abraxane a 10 mg/kg. Los volúmenes tumorales se representaron como la media ± error típico de la media (ETM).

65 La FIG. 11 es un gráfico que muestra la curva de supervivencia de xenoinjertos PA0165 mediante la administración

del Compuesto A, Abraxane o una combinación de Compuesto A y Abraxane. — Control; - - - - Compuesto A a 25 mg/kg; - - - - Abraxane a 10 mg/kg; — — Compuesto A a 25 mg/kg combinado con Abraxane a 10 mg/kg; - - - - Compuesto A a 12,5 mg/kg combinado con Abraxane a 10 mg/kg.

5 Descripción detallada

Debe entenderse que esta invención no se limita a la metodología, protocolos y reactivos particulares, etc., descritos en el presente documento y, como tal, pueden variar. La terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que se define únicamente por las reivindicaciones.

Tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, las formas en singular "un/uno/una", "uno/una", y "el" o "la", incluyen la referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. El término "o" es inclusivo a menos que se modifique, por ejemplo, por "o bien". Excepto en los ejemplos operativos, o en donde se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes o condiciones de reacción usados en el presente documento deben entenderse modificados en todos los ejemplos por el término "aproximadamente". El término "aproximadamente" cuando se usa en relación con porcentajes puede significar $\pm 1\%$. A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende normalmente un experto habitual en la materia a la que pertenece esta invención.

La divulgación proporciona un método para tratar el cáncer con una terapia de combinación que comprende la administración de un inhibidor de una proteína de bromodominio y extraterminal (BET) y un agente quimioterapéutico. Por ejemplo, el inhibidor de BET puede ser un inhibidor de bromodominio, tal como 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona (Compuesto A); y el agente quimioterapéutico puede ser temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida), paclitaxel unido a proteína (p. ej., ABRAXANE®) o romidepsina (1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-etiliden-4,21-diisopropil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetrazabicyclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentona). Por consiguiente, una realización de ejemplo proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto A y temozolomida. Otra realización de ejemplo proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto A y paclitaxel unido a proteína. E incluso otra realización de ejemplo proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto A y romidepsina. Tal como se describe con más detalle en el presente documento, el Compuesto A es un inhibidor potente y reversible de las proteínas BET epigenéticas. Sorprendentemente, la terapia de combinación que comprende la administración de un inhibidor de BET (p. ej., Compuesto A) y un agente quimioterapéutico (p. ej., temozolomida, paclitaxel unido a proteína o romidepsina) mostró resultados terapéuticos sinérgicos.

La divulgación prevé el tratamiento de sujetos con cáncer, particularmente con tumores sólidos avanzados o LNH recidivantes/refractarios, que comprende administrar una formulación farmacéutica que comprende un inhibidor de BET y un agente quimioterapéutico, tal como un agente de alquilación (temozolomida) o un inhibidor mitótico (tal como un paclitaxel unido a proteína). Por ejemplo, el inhibidor de BET puede ser un inhibidor de bromodominio tal como el Compuesto A. Un ejemplo específico se refiere a la evaluación de la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y eficacia preliminares del Compuesto A en sujetos humanos.

Las presentes realizaciones proporcionan métodos y composiciones, tales como formulaciones farmacéuticas que proporcionan beneficios terapéuticos en el tratamiento de cánceres, tales como tumores sólidos avanzados o LNH recidivantes/refractarios, por ejemplo, LDLBG o LNHi. Los ejemplos adicionales de cánceres asociados a tumores sólidos incluyen fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfagiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomiomasarcoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, cáncer de huesos, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer oral, cáncer nasal, cáncer de garganta, carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de las vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, cáncer uterino, cáncer testicular, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de vejiga, cáncer de pulmón, carcinoma epitelial, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, cáncer de piel, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma.

Los términos "sujeto" o "paciente", como se usan en el presente documento, se refieren a cualquier sujeto, particularmente un sujeto mamífero, para quien es pertinente el diagnóstico, el pronóstico o la terapia de un cáncer, tal como un tumor sólido o LNH recidivante/refractario (p. ej., linfoma difuso de linfocitos B grandes [LDLBG] o LNH inactivo [LNHi]). Los términos "sujeto" o "paciente" pueden incluir cualquier animal humano o no humano según lo indique el contexto.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "tratar", "paliar", "mejorar", "tratamiento", o "tratamiento de" (p. ej., en la expresión "tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido avanzado o LNH

recidivante/refractario) se usan indistintamente en el presente documento, y se refieren, en general, al beneficio terapéutico o beneficio profiláctico, p. ej., reducir el potencial de la enfermedad, reducir la aparición de la enfermedad o reducir la intensidad de la enfermedad. Por ejemplo, tratar puede referirse a la capacidad de una terapia cuando se administra a un sujeto, para prevenir un mayor crecimiento tumoral o malignidad, o para curar o aliviar al menos parcialmente un síntoma, un signo o una causa de la enfermedad. Tratar también se refiere a mitigar o disminuir al menos un síntoma clínico, o a la inhibición o el retraso de la progresión de la afección, o la prevención o el retraso en la aparición de una enfermedad o dolencia. Por tanto, los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento de" (o las expresiones gramaticalmente equivalentes) se refieren tanto a pautas de tratamiento tanto profilácticas como terapéuticas. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo, pero sin limitación, un beneficio terapéutico o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o la mejoría del trastorno subyacente que se está tratando. También, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejoría de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente, de manera que se observa una mejoría en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

Por consiguiente, "agente terapéutico", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sustancia terapéuticamente activa que se administra a un sujeto para producir un efecto generalmente beneficioso, deseado. La expresión agente terapéutico incluye, p. ej., agentes terapéuticos clásicos de bajo peso molecular comúnmente denominados fármacos de molécula pequeña; y productos biológicos, incluyendo, pero sin limitación, anticuerpos o partes funcionalmente activas de los mismos, péptidos, lípidos, fármacos proteicos, fármacos de conjugados de proteínas, proteínas de fusión, enzimas, ácidos nucleicos, ribozimas, material genético, virus, bacterias, células eucariotas y vacunas. Un agente terapéutico también puede ser un profármaco. Un agente terapéutico también puede ser un isótopo radiactivo. Un agente terapéutico puede ser un agente activado por una forma de energía tal como luz o energía ultrasónica, o activado por otras moléculas circulantes que pueden administrarse sistémica o localmente. Además, el agente terapéutico puede formularse farmacéuticamente.

Las referencias a "agente farmacéutico", "agente terapéutico", "farmacéuticamente activo", "farmacéutico", "fármaco", "medicamento", "agente activo", "fármaco activo", "ingrediente farmacéutico activo", y similares, se refieren, en un sentido general, a sustancias útiles en las técnicas médicas y científicas, incluyendo, por ejemplo, fármacos, sustancias biológicas, agentes de diagnóstico (p. ej., colorantes o agentes de contraste) u otras sustancias utilizadas con fines terapéuticos, fines diagnósticos, preventivos (p. ej., vacunas) o de investigación. Los ejemplos de agentes farmacéuticos incluyen moléculas pequeñas, agentes quimioterapéuticos, agentes de contraste, anestésicos, ARN de interferencia, vectores genéticos, sustancias biológicas, inmunógenos, antígenos, interferones, preparaciones de anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, insulinas o combinaciones de cualquiera de los mismos. Como se ha indicado, una composición farmacéutica o formulación farmacéutica puede comprender uno o más agentes terapéuticos activos, o una combinación de agentes activos y de diagnóstico, etc., comprendiendo normalmente además uno o más excipientes adecuados.

Sustancias "inactivas" se refiere a vehículos, excipientes, diluyentes y similares, que son muy conocidos en la técnica, aunque dichas sustancias pueden tener una función beneficiosa en los inyectables mixtos, tales como, por ejemplo, tensoactivo, sales inorgánicas u orgánicas, estabilizante, diluyente, solubilizante, agentes reductores, antioxidante, agentes quelantes, conservante, adyuvantes, agentes isotónicos o tampón, o cualquier excipiente usado convencionalmente en composiciones farmacéuticas (es decir, "excipiente farmacéuticamente aceptable") y similares. Estas sustancias activas o inactivas también pueden incluir sustancias que tienen características de liberación inmediata, retardada, controlada o sostenida.

Una "formulación farmacéutica", "formulación", o "composición farmacéutica" se refiere a un producto farmacéutico que incluye al menos un agente activo, y puede incluir además al menos un excipiente, vehículo, tampón, estabilizante u otro material farmacéuticamente aceptable conocido por los expertos en la materia. Por ejemplo, una formulación farmacéutica inyectable típica incluye una solución acuosa aceptable por vía parenteral que no contiene pirógenos y que tiene un pH adecuado, isotonicidad y estabilidad. Las composiciones farmacéuticas pueden tener utilidad diagnóstica, terapéutica o de investigación en diferentes especies, tales como, por ejemplo, en pacientes o sujetos humanos. En al menos una realización, una composición farmacéutica comprende un inhibidor de BET y un agente quimioterapéutico tal como temozolomida, paclitaxel unido a proteína o romidepsina. Por ejemplo, un inhibidor de BET puede ser 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona (Compuesto A). Los agentes y las composiciones que se describen en el presente documento se pueden formular de cualquier manera convencional usando uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables como se describe en la bibliografía aceptada. Véase, p. ej., "REMIINGTON - Science & Practice of Pharmacy", 22ª edición (Lloyd, ed., Pharmaceutical Press, Londres, RU, 2012). Dichas formulaciones contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes activos descritos en el presente documento, preferentemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo para proporcionar la forma de administración adecuada al sujeto.

"Profármaco" significa un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento. Por tanto, el término "profármaco" se refiere a

un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto, pero convertirse *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto de profármaco suele ofrecer ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en el organismo de un mamífero. El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido covalentemente, que libere el compuesto activo *in vivo* cuando se administre dicho profármaco a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de manera que se escindan las modificaciones, tanto por manipulación rutinaria o *in vivo*, para dar el compuesto activo precursor. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, acetato, derivados de formiato y benzoato de grupos funcionales de alcohol o amina en compuestos activos. Véase, p. ej., "DESIGN OF PRODRUGS", en 7-9, 21-24 (Bundgaard, Ed., Elsevier, Ámsterdam, 1985). Por ejemplo, la temozolomida es un profármaco derivado de la imidazotetrazina del agente de alquilación dacarbazina.

Una formulación farmacéutica puede incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente activo. Dichas cantidades eficaces pueden ser fácilmente determinadas por un experto en la materia basándose, en parte, en el efecto de la forma de dosificación administrada, o en el efecto combinatorio de un agente y uno o más agentes activos adicionales, si se usa más de un agente. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo también puede variar de acuerdo con factores tales como el estado patológico, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del agente (y uno o más agentes activos) de inducir una respuesta deseada en el individuo, p. ej., la mejora de al menos un parámetro de la afección. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación puede inhibir (disminuir la intensidad o eliminar la aparición de), prevenir un determinado trastorno, o disminuir cualquiera de los síntomas de un determinado trastorno conocido en la técnica o descrito en el presente documento. Una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser aquella en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del agente activo o forma de dosificación se vea compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

Por consiguiente, se puede administrar un agente activo a un sujeto como monoterapia, o como una terapia de combinación con otro agente activo en una forma de dosificación combinada, o como un tratamiento adicional, p. ej., otro tratamiento para el mismo trastorno, un trastorno asociado o uno adicional. Por ejemplo, un inhibidor de BET se puede combinar con un agente quimioterapéutico, tal como temozolomida o paclitaxel ligado a proteínas, en la misma formulación, o en una formulación diferente administrada simultánea o secuencialmente. Adicionalmente, la terapia de combinación puede incluir administrar al sujeto (p. ej., un paciente humano) uno o más agentes (p. ej., antibióticos, anticoagulantes, fármacos antihipertensivos o antiinflamatorios) que proporcionan un beneficio terapéutico al sujeto. En otro ejemplo, la terapia de combinación puede incluir la administración al sujeto de un inhibidor de BET, temozolomida, o una combinación que comprende un inhibidor de BET y temozolomida, y uno o más agentes adicionales que brindan un beneficio terapéutico a un sujeto que tiene cáncer, tal como un tumor sólido avanzado o LNH recidivante/refractario. De forma análoga, en otro ejemplo, la terapia de combinación puede incluir la administración al sujeto de un inhibidor de BET, paclitaxel unido a proteínas, o una combinación que comprende un inhibidor de BET y paclitaxel, y uno o más agentes adicionales que proporcionan un beneficio terapéutico a un sujeto que tenga cáncer. De forma análoga, en otro ejemplo más, la terapia de combinación puede incluir la administración al sujeto de un inhibidor de BET, romidepsina, o una combinación que comprende un inhibidor de BET y romidepsina, y uno o más agentes adicionales que proporcionan un beneficio terapéutico a un sujeto que tiene cáncer. En algunas realizaciones, se administran un agente activo y uno o más agentes activos adicionales en una sola forma de dosificación, p. ej., una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de BET y temozolomida, paclitaxel o romidepsina. En otras realizaciones, se administra primero un agente activo y, en segundo lugar, se administran uno o más agentes activos adicionales. En algunas realizaciones, se administran uno o más agentes activos adicionales al mismo tiempo, pero utilizando diferentes dispositivos de administración de fármacos o modos de administración, por ejemplo, proporcionando una terapia de combinación que comprende la administración de un inhibidor de BET y temozolomida, o que comprende un inhibidor de BET y paclitaxel, o que comprende un inhibidor de BET y romidepsina. En al menos una realización, el inhibidor de BET es 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonil-fenil]-2-metilisoquinolin-1-ona (Compuesto A).

La administración de un inhibidor de BET, o de tanto un inhibidor de BET como de un agente quimioterapéutico, como terapia de combinación descrita en el presente documento, puede reemplazar o aumentar una terapia administrada anteriormente o en la actualidad. Por ejemplo, al tratar con una formulación farmacéutica, la administración de uno o varios agentes activos adicionales puede cesar o disminuirse, p. ej., administrarse a concentraciones menores o con intervalos más largos entre administraciones. En algunas realizaciones, se puede mantener la administración de una terapia previa. En algunas realizaciones, se mantiene una terapia previa hasta que el nivel de un agente activo alcanza un nivel suficiente para proporcionar un efecto terapéutico. Por consiguiente, se pueden administrar dos terapias combinadas, de forma secuencial o simultánea.

En al menos una realización, la terapia de combinación que comprende la administración de un inhibidor de BET y un agente quimioterapéutico tiene un efecto aditivo en comparación con la administración de la terapia que comprende el inhibidor de BET o el agente quimioterapéutico solos. En otras realizaciones, la administración de un inhibidor de

BET y un agente quimioterapéutico en terapia de combinación tiene un efecto sinérgico en comparación con la administración de la terapia que comprende el inhibidor de BET o el agente quimioterapéutico solos. En algunas realizaciones, la terapia de combinación que comprende la administración de un inhibidor de BET y un agente quimioterapéutico reduce los efectos secundarios en comparación con la administración de la terapia que comprende el inhibidor de BET o el agente quimioterapéutico solos, o la administración de uno o más agentes solos. Por ejemplo, una terapia combinada que comprendía la administración del Compuesto A y temozolomida, paclitaxel o romidepsina produjo un resultado terapéutico sinérgico.

Un beneficio terapéutico no es necesariamente una cura para un cáncer en particular (p. ej., tumor sólido avanzado o LNH recidivante/refractario), sino que más bien abarca un resultado que más normalmente incluye el alivio; el aumento de la supervivencia; la eliminación de un tumor; la reducción de un síntoma asociado a un cáncer; la prevención o el alivio de una enfermedad secundaria, el trastorno o la afección resultante de la aparición de un cáncer; o la prevención de metástasis. Los tumores sólidos avanzados incluyen tumores sólidos que no se pueden extirpar. Los LNH recidivantes o refractarios incluyen LDLBG y LNHi

En al menos una realización descrita en el presente documento, el estado patológico del sujeto tratado (p. ej., tumor sólido avanzado o LNH recidivante/refractario) está asociado a la epigenética o el estado epigenético del sujeto. La epigenética se refiere, en general, a variaciones de rasgos fenotípicos celulares y fisiológicos en los que factores externos o ambientales afectan a la expresión genética, en lugar de afectar a los cambios en una secuencia de ADN en sí. En otras palabras, a diferencia de la genética basada en los cambios en la secuencia de ADN (el genotipo), los cambios en la expresión génica o el fenotipo celular de la epigenética tienen otras causas. Por ejemplo, la metilación del ADN y las modificaciones posteriores a la traducción de las proteínas histonas del nucleosoma alteran la organización de la cromatina y la expresión génica sin alterar la secuencia de ADN subyacente. Por tanto, la modificación epigenética puede influir en si, cuándo o dónde se expresan genes específicos, permitiendo que una célula regule la expresión génica diferencial tanto de forma reversible como selectiva. Chaidos *et al.*, 6 *Ther. Adv. Hematol.* 128 (2015). La modificación epigenética es un proceso dinámico y reversible escrito, borrado y leído por familias de enzimas: las "escritoras" se unen covalentemente a grupos acetilo o metilo; las "borradoras" eliminan estos grupos; y las "lectoras" reconocen y se unen a estos grupos. Arrowsmith *et al.*, 11 *Nature Rev. Drug Discov.* 384 (2012). El inicio y la progresión del cáncer se han relacionado cada vez más con lecturas erróneas, escrituras erróneas y eliminaciones erróneas de estas modificaciones. Chi *et al.*, 10 *Nature Rev. Cancer* 457 (2010).

Las proteínas de bromodominio y extraterminales (BET) son un grupo de proteínas "lectoras" epigenéticas que desempeñan un papel fundamental en el proceso epigenético y, de hecho, pueden controlar la expresión de genes implicados en el crecimiento celular y la oncogénesis. Wyce, 4 *Oncotarget* 2419 (2013a). La acetilación posterior a la traducción de las colas N-terminales de las histonas del nucleosoma representa la marca epigenética fundamental de la cromatina de estructura abierta y la transcripción activa de genes. Los miembros de la familia de proteínas BET presentan características altamente homólogas, bromodominios en tándem (BD-1 y BD-2) que reconocen y se unen a estas colas de histonas de lisina acetiladas. Las proteínas BET luego actúan como armazones que reclutan factores de transcripción y organizadores de cromatina que son necesarios para la transcripción. Por ejemplo, a través de un conjunto de interacciones de enlaces de hidrógeno entre restos de asparagina y tirosina altamente conservados y la lisina acetilada, los bromodominios de BET unen la cromatina al complejo P-TEFb que contiene CDK9, que fosforila la subunidad grande de la ARN polimerasa II y facilita la liberación de pausas y la elongación de la transcripción. Chaidos *et al.*, 2015.

La familia BET incluye cuatro miembros: BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT. Dawson *et al.*, *New Engl. J. Med.* 367 (2012); Jenuwein y Allis, 293 *Science* 1074 (2001). BRDT se encuentra exclusivamente en células germinales, pero BRD2, BRD3 y BRD4 son ubicuos en células germinales y somáticas. Chaidos *et al.*, 2015. BRD4 (proteína 4 que contiene bromodominio) actúa como un corregulador de la transcripción que se une a las bolsas de acetilación de ϵ -N-lisina en las colas de las histonas H3 y H4; donde puede regular la expresión génica a través del reclutamiento de proteínas adicionales a sus sitios de unión a la cromatina, afectando así a la estructura y la función de la cromatina. Jacobson *et al.*, 288 *Science* 1422 (2000). Adicionalmente, BRD4 se une preferentemente a regiones promotoras superpotenciadoras hiperacetiladas y regula la transcripción de genes diana mediante el reclutamiento de complejos coactivadores o coexpresores. Jung *et al.*, 12 *J. Neuroinflammation* 1 (2015); Junwei y Vakoc, 54 *Molec. Cell* 728 (2014); Jenuwein y Allis, 2001.

Adicionalmente, se ha observado la desregulación de la proteína BET en varias enfermedades tumorales. Por ejemplo, un tumor epitelial agresivo raro (proteína nuclear en los testículos (NUT)), está impulsado por fusiones de la proteína NUT con BRD3 o BRD4; y los inhibidores de BET han mostrado actividad preclínica en este tumor. Filippakopoulos y Knapp, 2010; French, 203 *Cancer Genet. & Cytogen.* 16 (2010). La desregulación de BRD4 también se produce en la leucemia, el carcinoma hepatocelular y el cáncer de mama. Zuber *et al.*, 478 *Nature* 524 (2011); Li *et al.*, 7 *Oncotarg.* 2462 (2015). Asimismo, se ha demostrado la sobreexpresión de BRD2 y BRD4 en células de glioblastoma, y la inhibición de BET por I-BET-151 (GSK1210151A) mostró actividad en xenoinjertos de Glioblastoma Multiforme (GBM), comparable a la temozolomida. Pastori *et al.*, 9 *Epigen.* 611 (2014). Por separado, la inhibición de BET suprimió el factor de transcripción oncogénico FOSL1 y sus dianas en una estirpe celular de adenocarcinoma de pulmón. Lockwood *et al.*, 109 *PNAS* 19408 (2012).

También se ha demostrado que BRD4 controla la expresión de genes implicados en el crecimiento celular y la oncogénesis, tales como MYC, *FOSL1*, y *GLI1*. Shi *et al.*, 25 *Cancer Cell* 210 (2014); Filippakopoulos y Knapp, 13 *Nat. Rev.* 337 (2014). Los complejos que contienen BRD que se unen a los sitios superpotenciadores se suelen ubicar en regiones promotoras de factores de transcripción clave, tales como el oncogén *c-MYC*, que se activa en casi el 70 % de todos los cánceres. Nilsson y Cleveland 22 *Oncogene* 9007 (2003); Whyte *et al.*, 153 *Cell* 307 (2013); Lovén *et al.* 153 *Cell* 320 (2013). Los inhibidores de BET alteran estos complejos, regulan a la baja MYC y han mostrado actividad en xenoinjertos de tumores sólidos y hematológicos impulsados por MYC de seres humanos. Mertz *et al.*, 108 *PNAS* 16669 (2011); Puissant *et al.*, 3 *Canc. Discov.* 308 (2013); Shimamura *et al.*, 19 *Clin. Canc. Res.* 6183 (2013); Wyce *et al.*, 8 *PLoS One* e72967 (2013b); Bandopadhyay *et al.*, 20 *Clin. Cancer Res.* 912 (2014); Hu *et al.* 16 *Int. J. Mol. Sci.* 1928 (2015); Li *et al.*, 2015; Mazur *et al.*, 21 *Nat. Med.* 116 (2015). Por otro lado, se ha observado actividad en ensayos clínicos de un inhibidor de BET en linfomas y leucemias refractarios/resistentes. Dombret *et al.*, ASH 2014, Resumen 117. BRD4, por lo tanto, puede tener un papel en la transcripción de muchos genes, y la inhibición de BRD4 puede regular a la baja estos genes transcritos, incluyendo los genes que participan en la resistencia a los fármacos, tales como las bombas de fármacos. Los ejemplos de genes que participan en la resistencia a los fármacos/terapias contra el cáncer son la resistencia a múltiples fármacos (Glicoproteína P, MDR1), la proteína transportadora de múltiples fármacos (MRP1, ABCC1), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, MXR, ABCG2) y glutatión (GSH).

Las proteínas BET también parecen tener un papel en la Transición Epitelial-Mesenquimatoso (TEM) y en el desarrollo de Células Madre Cancerosas (CMC). La transición epitelial-mesenquimatoso está asociada a la progresión y la metástasis de muchos carcinomas, y parece haber una correlación entre la TEM, la quimiorresistencia y la aparición de las CMC. Thiery, 2 *Nat. Rev. Cancer* 442 (2002); Thiery, 15 *Curr. Opin. Cell Biol.* 740 (2003); Huber *et al.*, 17 *Curr. Opin. Cell Biol.* 548 (2005); Mani *et al.*, 133 *Cell* 704 (2008); Castellanos *et al.*, 6 *OncoTargets Ther.* 1261 (2013); Satoh *et al.*, 50 *J. Gastroenterol.* 140 (2015). Las CMC tienen una proliferación desenfrenada y pueden autorrenovarse, diferenciarse en otros tipos de células y formar tumores en ratones inmunodeficientes. Castellanos *et al.*, 2013. De hecho, las CMC pueden ser responsables de la iniciación, progresión, recurrencia y metástasis tumorales, así como de la heterogeneidad tumoral y la resistencia al tratamiento. Sheridan *et al.*, 8 *Breast Canc. Res.* R59 (2006); Campbell y Polyak, 6 *Cell Cycle* 2332 (2007); Li *et al.*, 100 *J. Natl. Cancer Inst.* 672 (2008); Zhu *et al.*, 32 *Clin. Translat. Med.* 1 (2014); Dawood *et al.*, 28 *Oncol. J.* 1101 (2014). Se han identificado CMC en leucemias, y en carcinomas de mama (particularmente cáncer de mama de tipo basal), colon, GBM, cabeza y cuello, hepáticos, pulmón, melanoma, páncreas y próstata. Fang *et al.*, 65 *Canc. Res.* 9328 (2005); Ma *et al.*, 132 *Gastroenterol.* 2542 (2007); Tang *et al.*, 21 *FASEB J.* 3777 (2007); Eppert *et al.*, 17 *Nature Med.* 1086 (2011); Lathia *et al.*, 29 *Genes & Devel.* 120 (2015).

En referencia también a la TEM, el factor de transcripción Twist ha sido identificado como un activador clave de la TEM. Wu y Donohoe, 2 *RNA Dis.* 1 (2016). Twist existe a altos niveles tanto en células de cáncer de páncreas agresivas con alto potencial metastásico como en CMC de cáncer de mama. Mani *et al.*, 2008; Von Burstin *et al.*, 137 *Gastroenterol.* 361 (2009). Cabe destacar que, BRD4 se une a Twist, y esta interacción Twist/BRD4 provoca tumorigenicidad e invasión en el CMB. Shi, (2014). Sin embargo, los inhibidores de BET pueden bloquear esta interacción Twist-BRD4, e inhiben el crecimiento en un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama de tipo basal. El trabajo en el carcinoma colorrectal respalda el papel clave de BRD4 en la TEM: el inhibidor de BRD4, MS417, inhibió la proliferación, migración e invasión de células de colon; deterioró el crecimiento en un modelo de xenoinjerto de CRC; y suprimió el desarrollo de metástasis hepáticas. Hu *et al.*, 16 *Intl. J. Mol. Sci.* 1928 (2015).

Además, las proteínas BET son reguladores fundamentales de la vía Hedgehog (Hh), que se activa en los CMC. Varnat *et al.*, 1 *EMBO Mol. Med.* 338 (2009); Amakye, 19 *Nature Med.* 1410 (2013); Tang *et al.*, 2014; Infante *et al.*, 36 *Trends Pharma. Sci.* 54 (2015). La vía Hh es un regulador clave del crecimiento y la diferenciación celular durante la embriogénesis, pero normalmente está inactiva en los tejidos adultos. Ingham y McMahon, 15 *Genes Devel.* 3059 (2001); Von Hoff *et al.*, 361 *New Engl. J. Med.* 1164 (2009). La activación aberrante de esta vía está implicada en la tumorigénesis de diferentes cánceres tales como el meduloblastoma, rabdomiosarcoma y casi todos los CBC. Xie *et al.*, 391 *Nature* 90 (1998); Epstein, 8 *Nature Rev.* 743 (2008); Teglund y Toftgard, 1805 *Biochim. Biophys. Acta* 181 (2010). También se ha observado la sobreexpresión del ligando Hh en los tumores de mama, colorrectal, esofágico, pulmón, gástrico, pancreático y de próstata. Teglund y Toftgard, 2010.

Adicionalmente, la señalización aberrante de la vía Hh activa el receptor Smoothened (SMO) que, a su vez, regula al alza la actividad de transcripción del homólogo del oncogén 1 asociado al glioma (GLI1). Por lo demás, la transcripción de GLI es independiente de la señalización de Hh, impulsada por el factor de crecimiento tumoral β y KRAS. La transcripción impulsada por GLI1 contribuye a la progresión del cáncer de páncreas. Nolan-Stevaux *et al.*, 23 *Genes Devel.* 24 (2009). BRD4 y otras proteínas BET regulan la transcripción de GLI1 en dirección 3' de SMO. En particular, BRD4 ocupa directamente los promotores de GLI1 y GLI2. Tang *et al.*, 20 *Nature* 732 (2014). Esta ocupación puede ser inhibida por inhibidores de BET, ofreciendo, por tanto, una diana en los tumores impulsados por Hh independientemente de la dependencia de la activación por SMO. Cabe señalar que, el inhibidor de BET, JQ1, redujo de la proliferación de células tumorales *in vitro* e *in vivo* en tumores impulsados por Hh, incluyendo los tumores resistentes a los antagonistas de SMO. Tang *et al.*, 2014. Otro inhibidor de BET, I-BET-151, suprimió el crecimiento dependiente de Hh del meduloblastoma *in vitro* e *in vivo*, y suprimió la activación independiente de SMO de la vía Hh *in vitro*. Long *et al.*, 289 *J. Biol. Chem.* (2014).

La señalización aberrante de Hh también se produce en el 95 % de los carcinomas de células basales (CBC). Migden *et al.*, 16 *Lancet Oncol.* 716 (2015). El CBC es un cáncer común en todo el mundo, y su incidencia está aumentando. Rubin, 353 *New Engl. J. Med.* 2262 (2005); *Am. Cancer. Soc.*, Skin Cancer Facts, via ACS website, 2015. Se estima que cada año se producen entre dos y tres millones de cánceres de piel no melanoma en todo el mundo, y aproximadamente el 80 % son CBC. Organización Mundial de la Salud, "Ultraviolet radiation & the INTERSUN Programme", sitio Web, (2015); ACS, 2015. Es probable que esto sea una subestimación, porque en Estados Unidos, donde el registro está mejor documentado que la mayoría de los países, se estima que más de 3,5 millones de nuevos pacientes son diagnosticados con cáncer de piel no melanoma cada año. Además, la incidencia en Europa está aumentando en 1 por cada 100.000 al año. ACS, 2015; Rubin *et al.*, 2005; Lomas *et al.*, 166 *Br. J. Dermatol.* 1069 (2012).

La mayoría de los CBC se pueden curar con terapia tópica, cirugía o radioterapia, o una combinación de las mismas. NCCN, guías; Trakatelli *et al.*, 24 *Eur. J. Dermatol.* 312 (2014). Una pequeña proporción, sin embargo, progresa hacia, o se presenta con, localmente avanzado, o en menos del 1 %, CBC metastásico, que no es susceptible de dicha terapia. Alonso *et al.*, 20 *JEADV* 735 (2006); Danial *et al.*, 169 *Br. J. Dermatol.* 673 (2013); Sekulic *et al.*, 366 *New Engl. J. Med.* 2171 (2013); Bassett-Seguín *et al.*, 16 *Lancet Oncol.* 729 (2015). El CBC avanzado suele provocar la desfiguración y morbilidad significativas, con problemas físicos y psicológicos asociados, ya que ocurre más comúnmente en zonas expuestas al sol, tales como la cabeza. Wong *et al.*, 327 *Br. J. Med.* 794 (2003). El tratamiento de casos avanzados y metastásicos era difícil antes de la disponibilidad de inhibidores de Hh.

En el CBC, la vía de señalización aberrante de Hh se inicia cuando la proteína Hh extracelular se une al receptor transmembrana Patched (PTCH1) y libera la proteína transmembrana SMO. Ingham, 15 *Genes & Devel.* 3059 (2001); Rubin *et al.*, 2006. La señalización por SMO moviliza el factor de transcripción de dedo de cinc normalmente latente GLI2, que transactiva el promotor GLI1. Huangfu y Anderson, 102 *PNAS* 11325 (2005); Haycraft *et al.*, 1 *PLoS Genet* 48 (2005); Liu *et al.*, 132 *Devel.* 3103 (2005). GLI1 y GLI2 activan directamente la transcripción de genes diana Hh, incluyendo varios que participan en el crecimiento celular, tales como *MYCN* y *CCND1*. Daya-Grosjean y Couvé-Privat, 225 *Cancer Lett.* 181 (2005); Scales, 30 *Trends Pharma Sci.* 303 (2009); Oliver *et al.*, 100 *PNAS* 7331 (2003); Tang *et al.*, 2014. Adicionalmente, GLI1 amplifica la señalización de Hh al activar la transcripción de GLI2 en un ciclo de retroalimentación positiva. Regl *et al.*, 21 *Oncol.* 5529 (2002).

Asimismo, se han identificado mutaciones de PTCH1 y SMO en el síndrome de nevus de células basales y CCB esporádicos. Hahn, 1996; Gailani, 1996; Uden, 1997; Xie, 1998. En el 80-90 % de los casos de CBC, las mutaciones provocan la pérdida de la función de PTCH1, que normalmente inhibe la actividad de señalización de SMO. Alcedo, 1996; Hahn *et al.*, 85 *Cell* 841 (1996); Johnson *et al.*, 272 *Science* 1668 (1996); Bassett-Seguín, 2015. Otro 10 % de los casos de CBC se deben a la activación constitutiva de SMO. Xie, 1998; Bassett-Seguín *et al.*, 16 *Lancet Oncol.* 729 (2015); Reifemberger *et al.*, 152 *Br. J. Dermatol.* 43 (2005). Estas mutaciones provocan la señalización de la vía Hh constitutiva, y la expresión resultante de GLI1 en las células basales se asocia al desarrollo del CCB. Dahmane *et al.* 389 *Nature* 876 (1997); Von Hoff *et al.*, 361 *New Engl. J. Med.* 1164 (2009). Por consiguiente, se desarrollaron agentes capaces de inhibir a SMO.

ERIVEDGE® (vismodegib) se une directamente e inhibe a SMO y, así pues, reduce la formación de GLI1. LoRusso *et al.*, 17 *Cancer Res* 2502 (2011); Sekulic *et al.*, 2012; Von Hoff *et al.*, 2009. Véase, p. ej., Erivedge (vismodegib) *Eur. PAR* (Grenzach-Wyhlen, Alemania, Roche Pharma AG, 2015), disponible en línea en el sitio web de EMA Europa. Vismodegib se dirige a los CBC asociados tanto con mutaciones de SMO activadas constitutivamente como con mutaciones de PTCH1. Aunque el vismodegib tiene una tasa de respuesta revisada de forma independiente del 30,3 % para el CBC metastásico y una tasa de respuesta del 42,9 % para el CBC localmente avanzado en sujetos para los que la cirugía o la radioterapia no fueron apropiadas, la mediana de la duración de la respuesta fue de solo de 7,6 meses y dos tercios de los sujetos tratados no respondieron. Una revisión reciente de la seguridad, con al menos 12 meses de seguimiento, mostró que el 36 % de los sujetos se retiraron del tratamiento con vismodegib debido a acontecimientos adversos, más un 10 % adicional a petición del sujeto. Bassett-Seguín *et al.*, 2015.

ODOMZO® (sonidegib), otro inhibidor de SMO, tiene una tasa de respuesta revisada de forma independiente del 58 % para el CBC localmente avanzado y las respuestas parecen algo más duraderas, con el 60 % de CBC localmente avanzado, teniendo respuestas evaluadas por el investigador que duran al menos seis meses. Migden *et al.*, 2015. Sin embargo, el veintiocho por ciento (28 %) de los sujetos interrumpió el tratamiento, y el 32 % de los sujetos tuvo ajustes de dosis por reacciones adversas. En la actualidad, la durabilidad de las respuestas y la tolerancia a los inhibidores de SMO dejan a un número considerable de sujetos con necesidades médicas insatisfechas. Véase, p. ej., Odomzo (sonidegib), PAR europeo (Nuremberg, Alemania, Novartis Pharma GmbH, 2015), disponible en línea en el sitio web de EMA Europa.

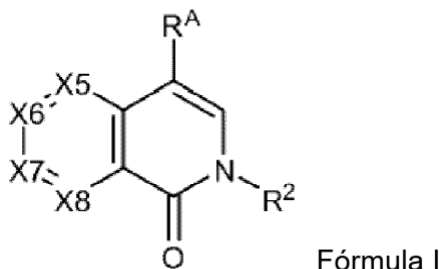
Cabe destacar que, aproximadamente el 20 % de los cánceres CBC desarrollan resistencia. Ridky y Cotsarelis, 27 *Cancer Cell* 315 (2015). Esto generalmente está relacionado con la reactivación de la vía Hh a través de mutaciones SMO que están presentes en solo el 15 %-33 % de los CBC no tratados en comparación con el 69 %-77 % de los CBC resistentes. Las mutaciones de SMO interfieren con la bosa de unión al fármaco, aumentan la actividad SMO basal o actúan a través de cambios en el número de copias concurrentes en el supresor de proteína fusionada (SUFU) y GLI2. Atwood *et al.*, 27 *Cancer Cell* 342 (2015); Sharpe *et al.*, 27 *Cancer Cell* 327 (2015). Sería beneficioso un agente bien

tolerado que pudiera superar estas vías de resistencia al dirigirse a los mecanismos en dirección 3' de SMO.

BRD4 y otras proteínas de bromodominio BET regulan la transcripción de GLI1 en dirección 3' de SMO, ocupando BRD4 directamente los promotores de GLI1 y GLI2. Esta ocupación puede ser inhibida por inhibidores de BET; y el inhibidor de BET, JQ1, disminuye la proliferación de células tumorales tanto *in vitro* como *in vivo* en tumores impulsados por Hh, incluso aquellos resistentes a la inhibición de SMO. Tang *et al.*, 2014. Así pues, se justifica la investigación clínica de un inhibidor de BET en sujetos con CCB localmente avanzado o metastásico con resistencia *de novo* o adquirida.

Por consiguiente, determinados compuestos derivados heterocíclicos sustituidos, basados en isoquinolinonas y estructuras heterocíclicas relacionadas, han demostrado ser útiles para la regulación epigenética, ya que inhiben el reconocimiento mediado por bromodominio de las regiones de acetil-lisina en las proteínas, tales como las histonas; y, por tanto, son útiles para el tratamiento del cáncer y enfermedades neoplásicas. Los ejemplos de cánceres para los que estos compuestos y composiciones farmacéuticas son útiles incluyen carcinoma de línea media con NUT, linfoma de Burkitt, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, melanoma, glioblastoma y similares. Estos compuestos derivados heterocíclicos sustituidos se basan en isoquinolinonas y estructuras heterocíclicas relacionadas, y normalmente están sustituidos en la posición 4 con un grupo tal como un arilo, un heteroarilo y similares, y en el átomo de nitrógeno de la isoquinolinona o estructura heterocíclica relacionada con un pequeño grupo alquilo, tal como un grupo metilo. Un ejemplo de tales compuestos, 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona, expuesto más adelante en el presente documento, es un inhibidor potente y reversible de las proteínas BET diana epigenéticas, incluyendo los BRD. En general, los derivados heterocíclicos sustituidos de las presentes realizaciones pertenecen a una clase de compuestos que tienen las estructuras representadas por, por ejemplo, la Fórmula I, Fórmula II, o sales de las mismas. Véanse los documentos WO 2015058160; publicación de patente de EE.UU. n.º US 20150111885; patente de EE.UU. n.º 9.034.900.

Más específicamente, una realización de un derivado heterocíclico sustituido con actividad inhibidora de BET se muestra en la Fórmula I:



en donde

R² es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;

X⁵ es C-R⁵ o N, en donde

R⁵ es hidrógeno, halógeno, OH, CN, OR⁶¹, NHR⁶¹, N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en la que

cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

X⁶ es C-R⁶ o N, en donde

R⁶ es hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilalquilamino, alcoxi o cicloalquilalcoxi;

X⁷ es C-R⁷ o N, en donde

R⁷ es hidrógeno, halógeno, OH, CN, OR⁶¹, NHR⁶¹, N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

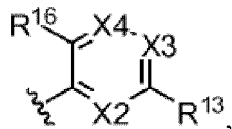
X⁸ es C-R⁸ o N, en donde

R⁸ es hidrógeno, halógeno o alquilo;

en donde no más de dos de X5, X6, X7 o X8 pueden ser N; y

R^A es

5



en donde

10 X2 es N o C-R¹², en donde R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R¹³ es Y-Z; en donde

15

Y se selecciona entre un enlace, CH₂, CH(alquilo C₁-C₄); y

Z se selecciona entre SO₂R²¹, N(R²²)SO₂R²¹, SO₂N(R²²)₂, N(R²²)SO₂N(R²²)₂, CON(R²²)₂, N(R²²)CO₂R²¹, N(R²²)CON(R²²)₂, N(R²²)COR²¹, COR²¹, OC(O)N(R²²)₂, OSO₂N(R²²)₂ o N(R²²)SO₃R²¹;

20

en donde cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

25

X3 es N o C-R¹⁴, en donde R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi; y

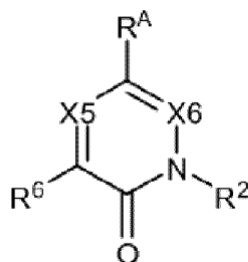
X4 es N o C-R¹⁵, en donde R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo, CN o alcoxi; y R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o W-X, en donde

30

W es un enlace, O, S o NH, y

X se selecciona entre alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquinilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

35 Otra realización de un derivado heterocíclico sustituido con actividad inhibidora de BET se muestra como la Fórmula II:



Fórmula II

40 en donde

R² es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

45

X5 es C-R⁵ o N; en donde

R⁵ es hidrógeno, halógeno, OH, CN, OR⁶¹, NHR⁶¹, N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en donde

50

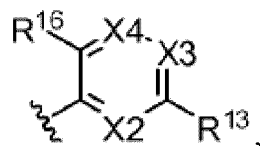
cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

X6 es C-H o N, siempre que si X6 es N, entonces X5 es C-R⁵, y si X5 es N, entonces X6 es CH;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilalquilamino, alcoxi, S-alquilo, cicloalquilalcoxi, heterociclilo, aralcoxi, heteroariloxi, ariloxi, alquiniloxi o N(H)COalquilo;

5

R^A es



10 en la que

X² es N o C-R¹², en donde R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R¹³ es -Y-Z;

15

en donde Y se selecciona entre un enlace, -CH₂- o -CH(alquil C₁-C₄)-, y

Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;

20

cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

25

cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

X³ es N o C-R¹⁴, en donde R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;

X⁴ es N o C-R¹⁵, en donde R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo, -CN o alcoxi; y

30

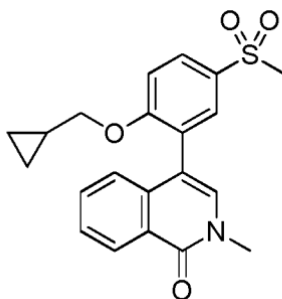
R¹⁶ es hidrógeno, halógeno, N(H)COX o W-X, en donde W es un enlace, O, S o NH, y X se selecciona entre alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquinilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

35

siempre que, cuando X⁶ sea N, entonces R⁵ y R⁶ no sean hidrógeno.

Un ejemplo específico de un compuesto derivado heterocíclico con actividad inhibidora de BET es 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisquinolin-1-ona; que tiene la fórmula química C₂₁H₂₁NO₄S, un peso molecular de 384, y la estructura representada en la Fórmula III:

40



Fórmula III

Véanse los documentos WO 2015058160; publicación de patente de EE.UU. n.º US 20150111885; patente de EE.UU. n.º 9.034.900.

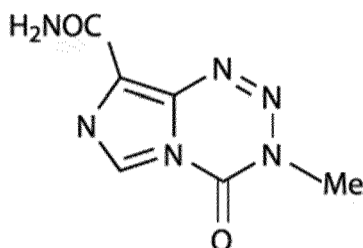
45

La 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisquinolin-1-ona (Compuesto A) es un potente inhibidor reversible de los miembros de la familia BET, que incluye BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT. Muestra una inhibición de GLI1 dependiente de la dosis y del tiempo, por lo que es valiosa en el tratamiento de tumores impulsados por Hh y tumores con transcripción impulsada por GLI. Como se analiza con más detalle a continuación, el compuesto A redujo la inoculación de células tumorales en un modelo de CMB *in vivo* y mostró una actividad más potente que el patrón

50

clínico actual, la temozolomida, en el modelo de xenoinjerto GBM3. Curiosamente, el Compuesto A presentó efectos aditivos o sinérgicos combinado con la temozolomida, lo que sugiere que podría ser útil en tumores con CMC y tumores impulsados por MYC. Como se ha señalado e ilustrado en el presente documento, el Compuesto A se puede formular para la administración oral.

Los agentes de alquilación son ejemplos de agentes quimioterapéuticos que se pueden utilizar combinados con inhibidores de BET para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, la temozolomida es un profármaco y un derivado de imidazotetrazina del agente de alquilación dacarbazina. El nombre químico de la temozolomida es 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-as-tetrazina-8-carboxamida, que tiene la siguiente estructura/fórmula:



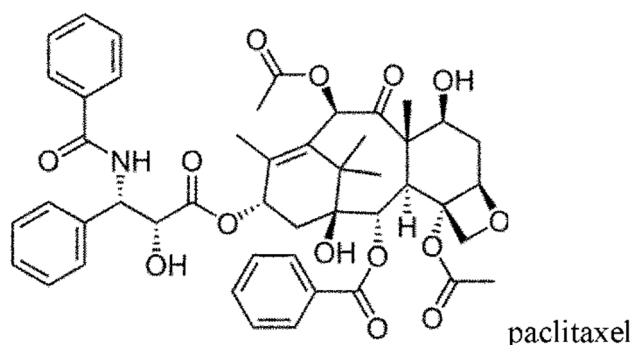
temozolomida

La temozolomida se hidroliza rápidamente en la 5-(3-metiltriazin-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC) activa a valores de pH neutros y alcalinos, teniendo lugar la hidrólisis aún más rápido a pH alcalino. Véase la patente de Estados Unidos n.º 5.260.291; y los documentos WO 1997027202; WO 2002057269; WO 2008038031; EP 0252682; US 2006/183898.

La temozolomida se utiliza como agente de alquilación en el tratamiento de algunos cánceres de cerebro, como tratamiento de segunda línea para el astrocitoma y como tratamiento de primera línea para el glioblastoma multiforme. Véase "NICE Guidance" (2001); Stevens, en "CANCER DRUG DESIGN & DISCOVERY" (Neidle, Ed., Academic Press, Nueva York, 2008). El beneficio terapéutico de la temozolomida depende de su capacidad para alquilar/metilar el ADN, que se produce con mayor frecuencia en las posiciones N-7 u O-6 de los restos de guanina. Esta metilación daña el ADN y desencadena la muerte de las células tumorales. Desafortunadamente, algunas células tumorales pueden reparar este tipo de daño en el ADN expresando O⁶-alquilguanina ADN alquiltransferasa (AGT), codificada en seres humanos por el gen O-6-metilguanina-ADN metiltransferasa (*MGMT*), disminuyendo, por tanto, la eficacia terapéutica de la temozolomida. En algunos tumores, el silenciamiento epigenético del gen *MGMT* impide la síntesis de esta enzima y, por consiguiente, dichos tumores son más sensibles a la destrucción por temozolomida. A la inversa, la presencia de la proteína AGT en los tumores cerebrales predice una mala respuesta a la temozolomida. Véase Sitruk *et al.*, 38 *Gynecologie Obstetrique & Fertilité* 660 (2010); Jacinto y Esteller, 6 *DNA Repair* 1155 (2007); Hegi *et al.*, 352 *New Eng. J. Med.* 997 (2005); Hegi *et al.*, 10 *Lancet Oncol.* 459 (2009).

La temozolomida se puede formular como una cápsula para uso oral, conteniendo cada cápsula 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg o 250 mg de temozolomida. La temozolomida también se puede formular para inyección, administrada por infusión intravenosa, en la que la dosis para infusión es la misma que la dosis para la formulación en cápsulas orales. Por ejemplo, en un glioblastoma recién diagnosticado, la dosis consiste en 75 mg/m² durante 42 días (concomitante con radioterapia focal) seguida de 150 mg/m² durante los días 1 a 5 de un ciclo de 28 días. Para el astrocitoma anaplásico refractario, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez al día durante cinco días consecutivos de un ciclo de 28 días.

Los taxanos (paclitaxel y docetaxel) representan otro ejemplo de agente quimioterapéutico que se puede utilizar en terapia combinada con inhibidores de BET. Véase, p. ej., patente de EE.UU. n.º 4.814.470. Originalmente aislado como un diterpeno natural de *Taxus brevifolia* (árbol de tejo del Pacífico), el alcaloide paclitaxel se une a las subunidades β -tubulina de los microtúbulos, estabilizando, por tanto, los microtúbulos frente al desensamblaje que debe producirse durante la división celular: el bloqueo de la progresión normal de la división celular mediante la inhibición de la función del huso finalmente desencadena la apoptosis. Obtenido actualmente, entre otros métodos, mediante extracción de la fermentación de células vegetales, purificación cromatográfica y cristalización, el paclitaxel se utiliza para tratar el cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas y otros tipos de cáncer. El nombre químico completo de paclitaxel es (2 α ,4 α ,5 β ,7 β ,10 β ,13 α)-4,10-bis(acetiloxi)-13-[[[(2R,3S)-3-(benzoilamino)-2-hidroxi-benzoato de 3-fenilpropanoil]oxi]-1,7-dihidroxi-9-oxo-5,20-epoxitax-11-en-2-ilo]; y el paclitaxel tiene la siguiente estructura:



En algunas realizaciones, el taxano es ABRAXANE® unido a nanopartículas de albúmina (partículas unidas a proteína de paclitaxel para suspensión inyectable) (también denominado nab-paclitaxel). Véase, p. ej., el documento WO 2001089522A1. Este paclitaxel unido a proteínas está indicado como terapia de primera línea o de combinación para varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas y cáncer de mama. Véase, p. ej., el documento WO 2008057562. Esta composición utiliza las propiedades naturales de la albúmina para unirse de forma reversible al paclitaxel, transportarlo a través de la célula endotelial y concentrar el paclitaxel en áreas de tumor. Más específicamente, el mecanismo de administración del fármaco implica, en parte, la transcitosis de células endoteliales mediada por glicoproteína 60 de albúmina unida a paclitaxel y la acumulación en el área del tumor por unión de albúmina a la proteína secretada, ácida, rica en cisteínas (SPARC, *Secreted Protein, Acidic, Rich in Cysteines*), también conocida como osteonectina, una glicoproteína expresada predominantemente en tejidos que experimentan remodelación durante el desarrollo normal o en respuesta a una lesión. Los estudios clínicos han demostrado que el nab-paclitaxel es significativamente más eficaz que otras formulaciones de paclitaxel, duplicando el primero casi la tasa de respuesta, aumentando el tiempo antes de la progresión de la enfermedad y aumentando la supervivencia en pacientes de segunda línea. Véase el documento WO 201006595.

La romidepsina actúa como un profármaco con el enlace disulfuro sufriendo reducción dentro de la célula para liberar un tiol que se une al cinc. El tiol interactúa de manera reversible con un átomo de cinc en la bolsa de unión de la histona desacetilasa dependiente de Zn para bloquear su actividad. Por tanto, es un inhibidor de HDAC. Muchos inhibidores de HDAC son posibles tratamientos para el cáncer a través de la capacidad de restablecer epigenéticamente la expresión normal de genes supresores de tumores, lo que puede producir la detención del ciclo celular, diferenciación celular y apoptosis celular. La romidepsina está indicada para el tratamiento de pacientes con linfoma cutáneo de linfocitos T (LCCT) que hayan recibido ≥ 1 tratamiento sistémico previo, y DE pacientes con linfoma periférico de linfocitos T (LPCT) que hayan recibido ≥ 1 tratamiento previo.

Al menos una realización proporciona una terapia de combinación que comprende uno de los inhibidores de BET derivados heterocíclicos y temozolomida. En al menos una realización, el derivado heterocíclico es 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona de Fórmula III (Compuesto A). En particular, se han observado efectos sinérgicos para el uso del Compuesto A y la temozolomida en un modelo de glioblastoma multiforme (GBM) de xenoinjerto resistente a la temozolomida. Más específicamente, la O-6-metilguanilmetil-transferasa (MGMT) se ha implicado en la resistencia del GBM al daño del ADN de alquilación de la temozolomida. El GBM3 es un modelo de ratón de xenoinjerto obtenido del paciente (PDX) GBM con alta expresión de MGMT, un promotor de *MGMT* no metilado y un fenotipo resistente a la temozolomida. En estudios previos de neuroesferas cultivadas a partir de GBM3, la RT-PCR (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa) mostró que el Compuesto A regulaba a la baja la MGMT de manera sensible a la dosis. Cuando a los ratones portadores de GBM3 se les administró una dosis única del Compuesto A, la RT-PCR cuantitativa mostró una regulación a la baja de la MGMT en el tumor extraído. Un experimento de eficacia exploró si el Compuesto A podría sensibilizar el GBM resistente a la temozolomida a la temozolomida, y si la combinación tenía efectos sinérgicos. Resumiendo, se trataron cohortes de ratones portadores de GBM3 con temozolomida, Compuesto A, o con una combinación de Compuesto A y temozolomida. Se observó la Inhibición del Crecimiento Tumoral (ICT) tras la dosificación del Compuesto A solo o combinado con temozolomida. Aunque la temozolomida, cuando se dio sola, no produjo ICT significativo (3 %); el Compuesto A, cuando se dio solo, produjo una ICT sustancial (63 %) (12 mg/kg QD) y 76 % (6 mg/kg BID). Véase la FIG. 3. Estos datos respaldan el uso de un inhibidor de BET tal como el Compuesto A como sensibilizador a un agente quimioterapéutico tal como la temozolomida, tal vez al disminuir la expresión de genes responsables de la resistencia (p. ej., bombas de fármacos).

Sorprendentemente, la combinación de Compuesto A y temozolomida fue significativamente superior a todas las demás pautas de tratamiento, y demostró sinergia. Véase la FIG. 3. De este modo, es posible que se puedan usar eficazmente dosis menores tanto del Compuesto A como de la temozolomida. Esto a su vez reduce la toxicidad y los efectos secundarios, si los hay, asociado a la administración del Compuesto A o la temozolomida sin reducir la eficacia.

Se han realizado otros estudios *in vitro* e *in vivo* para caracterizar el Compuesto A. Por ejemplo, la ICT por el Compuesto A se demostró en modelos de xenoinjerto de tumores de CMTN y GBM. En el modelo de PDX de Cáncer

de Mama Triple Negativo (CMTN), COH7, el tratamiento con el Compuesto A mostró una ICT significativa en ratones IDCG-NOD/IL2R γ ^{-/-} (IDCG-NOD γ). Véase la FIG. 1. En el modelo de PDX GBM, GBM15, la eficacia del Compuesto A se mostró utilizando varios cronogramas de tratamiento. Véase la FIG. 2. El compuesto A mostró una inhibición de GLI1 dependiente de la dosis y del tiempo, y puede ser valioso en el tratamiento de tumores impulsados por Hh o tumores con transcripción impulsada por GLI, tales como el CBC. El compuesto A también redujo la inoculación de células tumorales en un modelo de Cáncer de Mama de tipo Basal (CMB) *in vivo* y mostró una actividad más potente que la temozolomida en el modelo de xenoinjerto GBM3, además de presentar efectos sinérgicos combinado con la temozolomida, lo que sugiere, por tanto, que el Compuesto A combinado con temozolomida es útil en tumores con células madre cancerosas o tumores impulsados por MYC.

Por ejemplo, se ha demostrado la regulación de la expresión del gen MYC por BRD4 en modelos de linfoma de Burkitt con inhibición de BRD4, conduciendo a la detención del crecimiento. Mertz, 2011. De forma análoga, en un modelo de adenocarcinoma de pulmón, también se encontró que la inhibición de BRD4 es antiproliferativa; pero este efecto se atribuyó a la baja de FOSL1. Lockwood, 2012. También se ha demostrado que BRD4 regula la expresión del gen *GLI1*, modulando así la vía de señalización hedgehog, que se sabe que no está bien regulada en varios tipos de cáncer. Tang, 2014. El tratamiento con el Compuesto A inhibió la expresión del gen *MYC* en células de linfoma de Burkitt de Raji con un valor medio de CI_{50} de 0,06 μ M; la expresión del gen *FOSL1* en células de astrocitoma de glioblastoma U 87 con un valor de CI_{50} de 0,03 μ M; y expresión del gen *GLI1* en células de adenocarcinoma pancreático MIA-PaCa-2 con un valor CI_{50} de 0,24 μ M. El tratamiento de ratones portadores de COH7 (un tumor de xenoinjerto obtenido del paciente (PDX) con cáncer de mama triple negativo (CMTN), con el Compuesto A produjo una regulación a la baja de *MYC*, y la modulación de los niveles de expresión de *MYC* se correlacionó con las concentraciones intratumorales del Compuesto A. Además de regular la expresión génica de una manera dependiente de la dosis, se inhibió el crecimiento de células tumorales *in vitro*.

Se han realizado otros varios estudios *in vitro* e *in vivo* para caracterizar la absorción, la FC, la distribución, el metabolismo y la eliminación del Compuesto A. Se evaluaron la farmacocinética y la biodisponibilidad oral del Compuesto A en ratas Sprague-Dawley y perros Beagle. El tratamiento *in vivo* de ratones portadores de tumores reprodujo los datos *in vitro* y proporcionó información sobre la dosificación, el cronograma y la exposición al plasma. Se desarrollaron y utilizaron métodos bioanalíticos sólidos y reproducibles para la cuantificación de los niveles del Compuesto A en estudios farmacocinéticos y toxicocinéticos. Se predijeron los parámetros farmacocinéticos humanos y las exposiciones utilizando escalas alométricas.

Se evaluó el metabolismo del Compuesto A *in vitro* usando hepatocitos humanos y el derivado N-desmetilado se identificó como un metabolito único. Este metabolito también se observó en hepatocitos de ratas, perros y monos. No se identificaron metabolitos humanos únicos. Los estudios que utilizan enzimas CYP recombinantes sugieren que múltiples enzimas CYP pueden metabolizar el Compuesto A. *In vitro*, el compuesto A no inhibe a CYP1A2 y CYP3A4; pero puede inhibir a CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. En los hepatocitos, el Compuesto A no indujo CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4. Así pues, a concentraciones clínicamente relevantes, el Compuesto A tiene un potencial mínimo para provocar interacciones farmacológicas con fármacos administrados simultáneamente que son sustratos de CYP.

La seguridad y tolerabilidad de la terapia combinada que comprende el Compuesto A y temozolomida en seres humanos, así como a la actividad biológica y clínica, se evalúan en un estudio clínico. Los estudios preclínicos sobre el Compuesto A son útiles para este fin. Basándose en las dosis y las exposiciones a las que produjeron los principales efectos relacionados con el tratamiento en estudios de cuatro semanas en ratas y perros, que cumplieran con las BPL (Buenas Prácticas de Laboratorio), ambas especies se consideran de sensibilidad similar a las toxicidades asociadas a la administración del Compuesto A. Una dosis inicial humana propuesta es de 15 mg de base del Compuesto A, una vez al día durante tres días consecutivos, seguida de cuatro días consecutivos sin el fármaco cada semana (cronograma de dosis de 3/7 días). Debido a que el Compuesto A y la temozolomida presentan un efecto sinérgico, se examina la dosis de uno o ambos en terapia combinada.

Se desvela un método para tratar un cáncer que comprende la administración de un inhibidor de BET y un agente quimioterapéutico; por ejemplo, Compuesto A y temozolomida. Por consiguiente, las realizaciones proporcionan además composiciones farmacéuticas que incluyen un inhibidor de BET como principio activo, o tanto el inhibidor de BET como la temozolomida como principios activos. Dichas composiciones farmacéuticas pueden adoptar cualquier forma física necesaria dependiendo de un número de factores que incluyen el método deseado de administración y la forma fisicoquímica y estereoquímica que adoptan estos agentes o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dichas formas físicas incluyen una forma sólida, líquida, gaseosa, sol, gel, aerosol, o cualquier otra forma física conocida en la actualidad o aún por desvelar. El concepto de una composición farmacéutica que incluye uno o ambos de estos agentes también abarca estos agentes sin ningún otro aditivo. La forma física de la composición farmacéutica puede afectar a la vía de administración, y un experto en la materia sabe escoger una vía de administración que tenga en cuenta tanto la forma física de la composición como el trastorno que se está tratando. Las composiciones farmacéuticas que incluyen inhibidor de BET o inhibidor de BET y temozolomida se pueden preparar usando metodología conocida en la técnica farmacéutica. Una composición farmacéutica que incluye el Compuesto A o tanto el Compuesto A como la temozolomida puede incluir un agente activo adicional. Este agente activo adicional puede tener la misma diana molecular o una similar al Compuesto A, o una diana molecular similar a la temozolomida o al paclitaxel unido a albúmina, o puede actuar en dirección 5' o en dirección 3' de la(s) diana(s)

molecular(es) con respecto a una o más vías bioquímicas.

Los métodos de administración incluyen, pero sin limitación, la administración oral y administración parenteral. La administración parenteral incluye, pero sin limitación, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intranasal, intracerebral, intraventricular, intratecal, intravaginal, transdérmica, rectal, por inhalación o por vía tópica en los oídos, la nariz, los ojos o la piel. Otros métodos de administración incluyen, entre otros, técnicas de infusión que incluyen infusión o inyección en bolo, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos tales como la mucosa oral, mucosa rectal e intestinal. Las composiciones para la administración parenteral pueden estar contenidas en ampollas, una jeringuilla desechable o un vial multidosis fabricado con vidrio, plástico u otro material. La terapia de combinación descrita en el presente documento abarca inhibidores de BET y temozolomida, paclitaxel o romidepsina preparados para la misma o para diferentes vías de administración. Por ejemplo, el Compuesto A puede prepararse para la administración oral, mientras que la temozolomida se prepara para infusión.

La determinación de una cantidad eficaz de inhibidor de BET (tal como el Compuesto A) y agente quimioterapéutico (tal como temozolomida, paclitaxel o romidepsina) son competencia de los expertos en la materia a la luz de la divulgación proporcionada en el presente documento. La cantidad eficaz de una composición farmacéutica utilizada para un determinado fin, así como una dosis farmacológicamente aceptable determinada por toxicidad, excreción y tolerancia global, puede determinarse en cultivos celulares o animales de experimentación mediante procedimientos farmacológicos y toxicológicos bien conocidos actualmente por los expertos en la materia o mediante cualquier método similar aún por desvelar. Un ejemplo es la determinación de la CI_{50} (la mitad de la concentración inhibidora máxima) de composiciones farmacéuticas *in vitro* en estirpes celulares o moléculas diana. Otro ejemplo es la determinación de la DL_{50} (dosis letal que provoca la muerte en el 50 % de los animales probados) de una composición farmacéutica en animales de experimentación. Las técnicas exactas utilizadas para determinar una cantidad eficaz dependen de factores tales como el tipo y las propiedades físicas/químicas de la composición farmacéutica, la propiedad que se está probando y si la prueba se va a realizar *in vitro* o *in vivo*. La determinación de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica es bien conocida por un experto en la materia que usa datos obtenidos de cualquier prueba para realizar esa determinación. La determinación de una cantidad eficaz de una combinación de agentes, p. ej., el Compuesto A y temozolomida, paclitaxel o romidepsina, para la adición a una célula cancerosa también incluye la determinación de una cantidad terapéutica eficaz, incluida la formulación de un intervalo de dosis eficaz para uso *in vivo*, incluyendo los seres humanos.

El tratamiento se contempla en entidades vivas que incluyen, entre otros, mamíferos (en particular, seres humanos), así como otros mamíferos de importancia económica o social, incluyendo los que se encuentran en peligro de extinción. Otros ejemplos incluyen ganado u otros animales criados generalmente para el consumo humano, y animales de compañía domesticados. La toxicidad y la eficacia terapéutica de una o varias composiciones farmacéuticas pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales. Los ejemplos incluyen la determinación de la CI_{50} y la DL_{50} para la terapia de combinación de los compuestos en cuestión. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación puede variar dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

Las cantidades eficaces de los agentes activos en la terapia combinada de Compuesto A y temozolomida producen la desaceleración de la expansión de las células cancerosas o la ICT, pero pueden tener efectos mínimos en las células no cancerosas. Las concentraciones que producen estos efectos se pueden determinar usando, por ejemplo, marcadores de apoptosis tales como el índice apoptótico y/o actividades de caspasa *in vitro* o *in vivo*.

El método descrito para tratar el cáncer usando la combinación del Compuesto A y temozolomida, paclitaxel o romidepsina incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de estos y abarcan cualquier método de dosificación de uno o ambos de estos compuestos. La dosificación puede incluir administraciones únicas o múltiples de cualquiera de una serie de composiciones farmacéuticas que incluyen el Compuesto A, temozolomida, paclitaxel o romidepsina, o tanto el Compuesto A como temozolomida, paclitaxel o romidepsina como principio(s) activo(s). Los ejemplos incluyen una sola administración de una composición de liberación lenta, un curso de tratamiento que implica varios tratamientos de forma regular o irregular, múltiples administraciones durante un período de tiempo hasta que se logre una disminución del estado patológico, tratamientos preventivos aplicados antes de la inducción de los síntomas, o cualquier otra pauta posológica conocida en la técnica o aún por desvelar que un experto en la materia reconocería como una pauta potencialmente eficaz. Una pauta posológica final que incluye la regularidad y el modo de administración depende de cualquiera de una serie de factores, incluyendo el sujeto que se está tratando; los biomarcadores determinantes de un determinado estado patológico o la eficacia de un agente; la intensidad de la dolencia; la forma de administración; la etapa de desarrollo de la enfermedad; la presencia de uno o más estados tales como embarazo, infancia; la presencia de una o más enfermedades adicionales; o cualquier otro factor ahora conocido o aún por desvelar que afecte la elección del modo de administración, la dosis administrada y el período de tiempo durante el cual se administra la dosis.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen el Compuesto A pueden administrarse antes de, simultáneamente con o después de la administración de una composición farmacéutica que incluye temozolomida, paclitaxel o romidepsina.

Si las composiciones se administran simultáneamente, se administran simultáneamente o con un minuto de diferencia entre sí. Si no se administran simultáneamente, la temozolomida, el paclitaxel o la romidepsina y la composición farmacéutica del Compuesto A pueden administrarse durante un período de uno o más minutos, horas, días, semanas o meses antes o después de la composición farmacéutica que incluye el otro agente. De manera alternativa, la combinación de composiciones farmacéuticas puede administrarse cíclicamente. La terapia cíclica implica la administración de una o más composiciones farmacéuticas durante un período de tiempo, seguida de la administración de una o más composiciones farmacéuticas diferentes durante un período de tiempo, y la repetición de esta administración secuencial para reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las composiciones, para evitar o reducir los efectos secundarios de una o más de las composiciones, o para mejorar la eficacia del tratamiento.

Adicionalmente, se ha identificado un conjunto de genes cuya expresión disminuye tras el tratamiento *ex vivo* con el Compuesto A en células mononucleares de sangre periférica (PBMC, *Peripheral Blood Mononuclear Cells*) y en sangre total. En el presente estudio, los cambios en la expresión de estos genes en sangre total u otros genes en la biopsia tumoral pueden confirmar que una dosis es farmacológicamente activa y podrían ayudar a distinguir qué dosis muestra la actividad farmacológica más convincente. Los biomarcadores predictivos permiten la identificación prospectiva de pacientes que probablemente se beneficiarán clínicamente del Compuesto A como agente único, en combinación con la temozolomida, el paclitaxel o la romidepsina, o combinado con otros agentes. Aunque los análisis de diagnóstico predictivo en el ensayo actual son de naturaleza exploratoria, revelan asociaciones entre biomarcadores y respuestas que proporcionan una base para futuros estudios basados en diagnósticos.

Las realizaciones desveladas abarcan además métodos para tratar el cáncer que comprenden la terapia de combinación descrita en el presente documento y comprenden además otra modalidad de tratamiento. Dichas modalidades de tratamiento incluyen, pero sin limitación, radioterapia, quimioterapia, cirugía, inmunoterapia, vacunas contra el cáncer, radioinmunoterapia, tratamiento con composiciones farmacéuticas distintas a las descritas en el presente documento, o cualquier otro método que trate eficazmente el cáncer junto con el compuesto desvelado conocido en la actualidad o por desvelar. La presente terapia combinada actúa sinérgicamente: la combinación de Compuesto A y temozolomida es más eficaz que cualquier terapia administrada sola. Otra modalidad de tratamiento podría ser aditiva o sinérgica en eficacia. De este modo, se pueden usar con eficacia dosis menores de ambas modalidades de tratamiento. Esto a su vez reduce la toxicidad y los efectos secundarios, si los hay, asociado a la administración de cualquiera de las modalidades sin una reducción en la eficacia.

En otro aspecto, la terapia de combinación que comprende el Compuesto A y temozolomida se administra junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de radioterapia. La radioterapia puede administrarse simultáneamente con, antes de o después de la administración del Compuesto A y la terapia con temozolomida. La radioterapia puede actuar de forma aditiva o sinérgica con la terapia combinada. Este aspecto particular de la invención sería más eficaz en cánceres que se sabe que responden a la radioterapia. Los cánceres que se sabe que responden a la radioterapia incluyen, pero sin limitación, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Ewing, cáncer testicular, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de laringe, cáncer de cuello uterino, cáncer de la nasofaringe, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer rectal, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, tumores cerebrales, otras neoplasias del sistema nervioso central o cualquier otro tumor conocido ahora o aún por desvelar.

En otro aspecto, se trata un paciente con glioblastoma con un inhibidor de bromodominio, tal como el Compuesto A, junto con la temozolomida. La dosis eficaz de agentes en la terapia de combinación son cantidades eficaces para prevenir la aparición de los síntomas de un trastorno o para tratar algunos síntomas del trastorno que padezca el paciente. La dosis eficaz también incluye una cantidad eficaz, una cantidad terapéutica o cualquier cantidad suficiente para provocar los efectos farmacológicos o terapéuticos deseados, dando como resultado, por tanto, la prevención o el tratamiento eficaz del trastorno. Por tanto, al tratar a un paciente con glioblastoma, una cantidad eficaz de terapia combinada proporciona cantidades de Compuesto A y temozolomida suficientes para retardar o detener la progresión, la migración, la metástasis, el crecimiento o desarrollo del tumor. El resultado puede ser la prolongación de la vida. Una dosis farmacológicamente aceptable o dosis máxima aceptable incluye una dosis que puede administrarse a un paciente que no sea letal para el paciente, ni provoque efectos que atenten a la salud o la vida del paciente.

En particular, los pacientes incluyen cualquier ser humano, primate no humano, animal de compañía o mamífero que padezca una enfermedad. En un aspecto, el paciente tiene síntomas que indican la presencia de un tumor u otro crecimiento en el cerebro. Dichos síntomas incluyen dolor de cabeza, convulsiones, cambios mentales o de personalidad, efecto en masa, o uno de una serie de sistemas focales o localizados que incluyen sonidos de timbre o zumbidos, pérdida de audición, pérdida de coordinación, sensación reducida, debilidad o parálisis, dificultad para caminar o hablar, dificultad para mantener el equilibrio, disminución del control muscular o visión doble. Los pacientes pueden mostrar uno o más tipos diferentes de tumores cerebrales, incluyendo el neurinoma acústico, astrocitoma, ependioma, glioblastoma multiforme, meningioma, tumores metastásicos procedentes de otro tipo de tumor, glioblastoma mixto, oligodendroglioblastoma o tumor de la región pineal.

Por consiguiente, la investigación clínica de un ejemplo de inhibidor de BET, el Compuesto A, particularmente junto con temozolomida, paclitaxel o romidepsina, para la actividad antineoplásica en varios tumores malignos está justificada. Se diseña estudio en seres humanos para evaluar la seguridad del fármaco y los perfiles farmacocinéticos

con diferentes niveles de dosis/pautas posológicas, y también refleja las señales iniciales de la eficacia del fármaco para avanzar en el desarrollo de los ensayos clínicos de fase 2. Todos los estudios en seres humanos se llevan a cabo de conformidad con la Conferencia Internacional sobre Buenas Prácticas Clínicas de Armonización.

5 Más específicamente, un estudio de un inhibidor de BET junto con un agente quimioterapéutico incluye un Primer Estudio clínico en Seres Humanos (PISH) de aumento escalonado de la dosis y expansión de la dosis, de Fase 1a, no enmascarado, en sujetos con, por ejemplo, tumores sólidos avanzados o LNH recidivantes/refractarios. El estudio puede realizarse en dos partes: aumento escalonado de la dosis (Parte A) y expansión de dosis (Parte B). Un ejemplo de dosis inicial humana propuesta es 15 mg de base del Compuesto A, una vez al día durante tres días consecutivos, seguida de cuatro días consecutivos sin el fármaco cada semana (cronograma de dosis de 3/7 días). Un objetivo exploratorio clave identifica una dosis de inhibidor de BET y agente quimioterapéutico que no solo sea segura, sino que presente actividad farmacológica. Por ejemplo, se puede determinar una dosis inicial propuesta de la terapia de combinación de temozolomida, paclitaxel o romidepsina y Compuesto A con referencia a las pautas posológicas existentes, normalmente, con estudios de farmacocinética, farmacología y toxicología adicionales.

15 La parte de aumento escalonado de la dosis del estudio (Parte A) explora el aumento de las dosis orales de la terapia combinada para estimar la dosis máxima tolerada (DMT) y/o la dosis recomendada para la fase II del inhibidor de BET y el agente quimioterapéutico. La parte de expansión del estudio (Parte B) evalúa además la seguridad y la eficacia de la terapia combinada administrada en o por debajo de la DMT en cohortes de expansión seleccionadas. Se pueden seleccionar una o más pautas posológicas o subconjuntos de enfermedades para la expansión de cohortes. Las Partes A y B consisten en tres períodos: Períodos de cribado, tratamiento y seguimiento (véase la FIG. 4). Los objetivos del estudio se resumen en la Tabla 1, y los criterios de valoración del estudio se resumen en la Tabla 2, presentándose ambas a continuación:

Tabla 1. Objetivos del estudio	
Objetivos primarios	
Los objetivos principales del estudio son: <ul style="list-style-type: none"> • Determinar la seguridad y la tolerabilidad de la terapia de combinación de inhibidores de BET. • Definir la dosis máxima tolerada (DMT) o la dosis recomendada para la Fase 2 (DRF2) de la terapia combinada. 	
Objetivos secundarios	
Los objetivos secundarios son: <ul style="list-style-type: none"> • Proporcionar información sobre la eficacia preliminar de la terapia combinada. • Caracterizar la FarmacoCinética (FC) de cada componente de la terapia combinada. 	
Objetivos exploratorios	
Los objetivos exploratorios son: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar los efectos FarmacoDinámicos (FD) de la terapia combinada sobre la expresión génica en sangre periférica y, si se dispone de ellas, en muestras tumorales. • Explorar la relación entre la dosis de la terapia combinada, la exposición al plasma y los criterios de valoración clínicos seleccionados (p. ej., medidas de toxicidad, actividad preliminar o biomarcadores). • Caracterizar los principales metabolitos de la terapia combinada en plasma siempre que se disponga de datos suficientes. 	

Tabla 2. Criterios de valoración del estudio			
Criterio de valoración	Nombre	Descripción	Marco temporal
Primario	Criterios de valoración de seguridad	TLD y DMT evaluados utilizando los criterios CTCAE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos) del NCI (<i>National Cancer Institute</i> , Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU.), Versión 4.03	Aumento escalonado de la dosis

(continuación)

Tabla 2. Criterios de valoración del estudio			
Criterio de valoración	Nombre	Descripción	Marco temporal
Secundario	Eficacia preliminar	Determinada por las tasas de respuesta según criterios de respuesta apropiados para la enfermedad	Aumento gradual y expansión de la dosis
		Tasa de Control de la Enfermedad (TCE), Tasa de Respuesta Objetiva (TRO), duración de la respuesta o enfermedad estable y Supervivencia Sin Progresión (SSP)	Aumento gradual y expansión de la dosis
	Supervivencia global	Desde la asignación al azar hasta la muerte por cualquier causa	Aumento gradual y expansión de la dosis
	Criterios de valoración FC	Concentración plasmática máxima de fármacos ($C_{m\acute{a}x}$), Área Bajo la Curva de tiempo frente a concentración plasmática (ABC), tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$), semivida terminal ($t_{1/2}$), aclaramiento aparente (CL/F), volumen de distribución aparente (V_z/F) e índice de acumulación de cada componente de la terapia combinada	Aumento escalonado de la dosis
Exploratorio	Criterios de valoración FD	<ul style="list-style-type: none"> Expresión génica en componentes de células sanguíneas periféricas Expresión génica en tejido tumoral, si se dispone del mismo 	Aumento gradual y expansión de la dosis
TLD = toxicidad limitante de la dosis; DMT = dosis máxima tolerada; CTCAE del NCI = criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU.; DNT = Dosis No Tolerada; ARN = Ácido RiboNucleico.			

5 Durante el período de tratamiento, las formulaciones que comprenden inhibidor de BET pueden administrarse inicialmente por vía oral una vez al día (QD) durante tres días consecutivos, seguido de cuatro días consecutivos sin el fármaco cada semana (cronograma posológico de tres/siete días) en cada ciclo de cuatro semanas. Los cronogramas posológicos alternativos (p. ej., dos días sí/cinco días no, cada semana) se examinan en función de la revisión por parte del SRC (*Scientific Review Committee*, comité de revisión científica) de los datos de seguridad, FC, farmacodinámica (FD) y eficacia disponibles. Durante el período de tratamiento combinado, las formulaciones que comprenden el inhibidor de BET pueden administrarse inicialmente por vía oral, una vez al día durante tres días consecutivos, seguido de cuatro días consecutivos sin el fármaco cada semana (cronograma posológico de tres/siete días) en cada ciclo de cuatro semanas; y las formulaciones que comprenden temozolomida se pueden administrar los días 7 a 9 y 22 a 24 de un ciclo de cuatro semanas. Los cronogramas posológicos alternativos (p. ej., dos días sí/cinco días no, cada semana) se examinan en función de la revisión por parte del SRC (*Scientific Review Committee*, comité de revisión científica) de los datos de seguridad, FC, farmacodinámica (FD) y eficacia disponibles.

15 El SRC también determina la decisión de evaluar sujetos adicionales dentro de una cohorte de dosis, una cohorte de dosis más alta, cohortes de dosis intermedias, incrementos de dosis menores, cronogramas posológicos alternativos (p. ej., inhibidor de BET dos días sí/cinco días no, cada semana), o declarar una DMT, en función de la evaluación mediante el MRLB (Modelo de Regresión Logística Bayesiano) y su revisión de la información de seguridad (es decir, datos de TLD y no TLD), FC, FD y eficacia disponible.

20 Después de administrar la primera dosis en cualquier cohorte durante el aumento escalonado de la dosis, se observan los sujetos de cada cohorte durante 28 días antes de que pueda comenzar la siguiente cohorte de dosis. No se incluye más de un sujeto al día en una cohorte de aumento escalonado de la dosis determinada. Se reemplazan los sujetos no evaluables para la TLD.

30 Con respecto a la expansión de la cohorte de la Parte B, una vez completado el aumento escalonado de la dosis (Parte A), las cohortes tumorales seleccionadas se incluyen en una fase de expansión (Parte B) con hasta aproximadamente veinte sujetos evaluables en cada una. La expansión puede producirse a la DMT y el cronograma establecido en la fase de aumento escalonado de la dosis, o a una dosis y un cronograma tolerables alternativos, basándose en la revisión de los datos de seguridad, FC, FD y eficacia disponibles de la terapia de combinación de la Parte A. Se pueden seleccionar una o más pautas posológicas para la expansión de la cohorte. El SRC sigue revisando los datos de seguridad regularmente a lo largo del estudio y recomienda la continuación del estudio y la modificación de la dosis, según corresponda.

35

Por ejemplo, el Compuesto A se puede formular en forma de comprimidos para administración oral; y la temozolomida se puede formular en forma de cápsulas para administración oral. De manera alternativa, el Compuesto A y la temozolomida se formulan conjuntamente en forma de un solo comprimido o cápsula para administración oral. En otro ejemplo alternativo, el Compuesto A se formula en forma de comprimidos para administración oral y la temozolomida se formula para infusión. Como otro ejemplo, dado que el paclitaxel ligado a albúmina se formula para infusión, el Compuesto A puede formularse para administración oral. De manera alternativa, el Compuesto A puede adaptarse para ser infundido con el paclitaxel ligado a proteína. El marcaje es apropiado, p. ej., para uso en investigación de acuerdo con las regulaciones de la autoridad sanitaria del país correspondiente.

Para las evaluaciones clave de la eficacia, se evalúa la eficacia de los sujetos tras cada dos ciclos hasta el Ciclo 6, y posteriormente, cada tres ciclos. Se realiza un seguimiento de todos los sujetos que interrumpen el tratamiento hasta la progresión o el inicio de nuevas terapias sistémicas contra el cáncer. En el período de seguimiento, todos los sujetos reciben un seguimiento por seguridad tras la última dosis de cualquier componente de la terapia combinada. Tras la visita de seguimiento de seguridad, todos los sujetos reciben un seguimiento cada tres meses subsiguientes para el seguimiento de supervivencia durante hasta dos años o hasta la muerte, pérdida durante el seguimiento o el final del ensayo.

Se determina la respuesta tumoral. Para los tumores sólidos, la evaluación se basa en los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*] 1.1). Eisenhauer *et al.*, 45 *Eur. J. Cancer* 228 (2009). Para los LNH, la evaluación se basa en los criterios de respuesta revisados para el linfoma maligno del Grupo de Trabajo Internacional. Cheson *et al.*, 25 *J. Clin. Oncol.* 579 (2007). Se requiere una Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) con [¹⁸F]-fluorodesoxiglucosa (FDG) o la generación de imágenes por TEP/TAC con FDG para confirmar una respuesta completa en sujetos con tumores con avidéz por FDG.

Durante el aumento escalonado de la dosis de la Parte A, hay aproximadamente de treinta a cuarenta sujetos incluidos. Durante la expansión de la dosis de la Parte B, inicialmente se acumulan al menos catorce sujetos evaluables en cuanto a la eficacia para cada cohorte de tumores. Si la tasa de respuesta es del 20 % o mayor, hay más de un 95 % de probabilidad de que se observe uno o más sujetos que respondan en los primeros catorce sujetos, para su actualización según las estadísticas basadas en el cambio a la TCE como criterio principal de valoración de la eficacia. Gehan, 13 *J. Chronic Dis.* 346 (1961). Si no se observa ningún sujeto que responda entre los catorce sujetos, se detiene la inclusión para esta cohorte de tumores por futilidad. Por otra parte, la cohorte de tumores se expande hasta aproximadamente veinte sujetos si se observa un sujeto que responde.

En todos los momentos de decisión, el MRLB permite alteraciones en los incrementos de dosis en función de las TLD observadas; sin embargo, la dosis para la siguiente cohorte no superará un aumento del 100 % con respecto a la dosis anterior. La DMT es la dosis más alta que es poco probable (<25 % de probabilidad posterior) que provoque la TLD en ≥33 % de los sujetos tratados en el primer ciclo del agente activo.

En cuanto a la Parte B, la expansión de cohortes, una vez completado el aumento escalonado de la dosis (Parte A), las cohortes tumorales seleccionadas se incluyen en una fase de expansión (Parte B) con hasta aproximadamente veinte sujetos evaluables en cada una. La expansión puede producirse a la DMT y el cronograma establecido en la fase de aumento escalonado de la dosis, o a una dosis y un cronograma tolerables alternativos, basándose en la revisión de los datos disponibles de seguridad, FC, FD y eficacia de la Parte A. Se pueden seleccionar una o más pautas posológicas para la expansión de las cohortes.

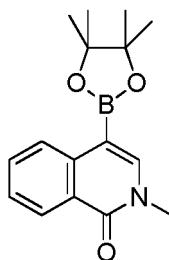
El final del ensayo se define como la fecha de la última visita del último sujeto para completar el seguimiento posterior al tratamiento o la fecha de recepción del último punto de datos del último sujeto que se requiere para el análisis primario, secundario y/o exploratorio, como se especifica previamente en el protocolo, cualquiera que sea la fecha posterior.

Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona (Compuesto A).

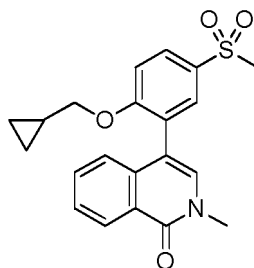
A menos que se indique lo contrario, los reactivos y disolventes se utilizaron tal como se recibieron de proveedores comerciales. Se utilizaron disolventes anhidros y material de vidrio secado al horno para transformaciones sintéticas sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron. Los tiempos de reacción son aproximados y no se optimizaron. Los análisis por cromatografía en columna y cromatografía en capa fina (TLC, *Thin Layer Chromatography*) se realizaron sobre gel de sílice, a menos que se indique de otro modo. Los espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se presentan en hercios. Para los espectros de RMN de ¹H, se utilizó el máximo de disolvente como máximo de referencia.

Etapas 1: 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona



5 Se calentó una suspensión de 4-bromo-2-metilisoquinolin-1-ona (100 mg, 0,42 mmol), bis(pinacolato)diboro (214 mg, 0,84 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (31 mg, 0,04 mmol) y acetato de potasio (104 mg, 1,05 mmol) en dioxano (2 ml) en atmósfera de N₂ a 90 °C durante 135 min. A continuación, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (8 ml). Se lavó la mezcla con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (8 ml) y salmuera (8 ml). Se separó la fase orgánica, se desecó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC de fase normal (EtOAc al 10 %-90 %/Hexanos), dando el compuesto del título (44 mg, 37 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,2 Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (ddd, J = 8,2, 8,2; 1,1 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,38 (s, 12H). LCMS (M+H)⁺: 286.

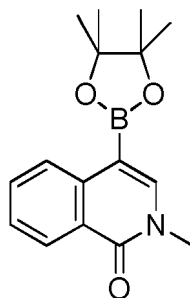
Etapas 2: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona



15 El compuesto del título se preparó sustituyendo la 4-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona con 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metilsulfonilbenceno y la N-bencil-2-metoxi-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0,09 (m, 2 H), 0,29 (m, 1H), 0,35 (m, 1H), 0,94 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,8; 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H). LCMS (M+H)⁺: 384.

25 De manera alternativa, la 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-isoquinolin-1-ona se puede preparar como se describe a continuación.

Etapas 1: 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona

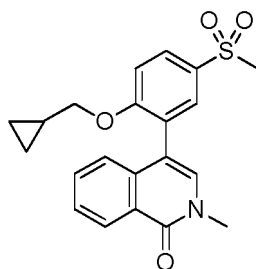


30 Se agitó una mezcla de 4-bromo-2-metilisoquinolin-1-ona (8,0 g, 33,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (17,1 g, 67,2 mmol), KOAc (6,6 g, 67,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (3,1 g, 3,36 mmol) y X-Phos (1,6 g, 3,36 mmol) en dioxano anhidro (200 ml) a 60 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla de reacción y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 15:1), dando el compuesto del título (6,0 g, 62 %) en forma de un sólido.

35

ES 2 907 840 T3

Etapa 2: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona



Se agitaron el compuesto del título de la Etapa 1 (5,0 g, 17,5 mmol), 2-bromo-1-(ciclopropil-metoxi)-4-metilsulfonilbenceno (6,4 g, 21 mmol), K_3PO_4 (9,3 g, 43,9 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,4 g, 1,75 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (100 ml/10 ml) a 60 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA:DCM = 1:4). Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se recrystalizó en DCM:MTBE (1:1) (50 ml), dando el compuesto del título (4,0 g, 60 %) en forma de un sólido blanco. RMN de 1H : ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,51 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 1 H), 7,98 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,53 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,10 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,02-0,98 (m, 1H), 0,44-0,38 (m, 2 H), 0,11-0,09 (m, 2 H). CLEM: 384,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 2. Ensayo de inhibición *in vitro* y ensayo basado en células *in vitro*

Se determinó la CI_{50} para los inhibidores de BRD4 derivados heterocíclicos descritos en el presente documento (véase la patente de EE.UU. n.º 9.034.900), incluyendo el Compuesto A. Se clonó BRD4 marcado con His, se expresó y se purificó hasta la homogeneidad. Filipakopoulos *et al.*, 468 *Nature* 1067 (2010). Se evaluaron la inhibición y la unión de BRD4 mediante el control de la interacción del péptido H4-tetraacetilo biotinilado (AnaSpec, H4K5/8/12/16(Ac), marcado con biotina) con la diana utilizando la tecnología AlphaScreen (Life Technologies). En una placa ProxiPlate de 384 pocillos, se combinó BRD4 (BD1) (2 nM final) con péptido (15 nM final) en HEPES 50 mM (pH 7,3), NaCl 10 mM, TCEP 0,25 mM, ASB al 0,1 % (p/v) y Brij-35 al 0,005 % (p/v) en presencia de DMSO (DMSO al 0,4 % final) o series de dilución del compuesto en DMSO. Tras 20 min de incubación a temperatura ambiente, se añadieron perlas donantes de estreptavidina α y perlasceptoras de quelato de níquel hasta una concentración final de 5 μ g/ml. Tras 2 horas de equilibrio, se leyeron las placas en un instrumento Envision y se calculó la CI_{50} usando un ajuste de curva no lineal de cuatro parámetros. Se cuantificó la capacidad del Compuesto A para inhibir la actividad de BRD4 y se determinó el valor de CI_{50} respectivo.

Se realizó un ensayo colorimétrico de proliferación celular (ensayo Cell-MTS) para evaluar la capacidad de los inhibidores de BRD4 derivados heterocíclicos descritos en el presente documento (véase la patente de EE. UU. n.º 9.034.900), incluyendo el Compuesto A, para efectuar la proliferación de estirpes celulares de cáncer establecidas. El ensayo celular con MTS es un ensayo colorimétrico de 7 días basado en placa, que cuantifica la cantidad de NADH recién generado en presencia o ausencia del compuesto de prueba. El nivel de NADH se utiliza para la cuantificación de la proliferación de células cancerosas. Las estirpes celulares de cáncer establecidas con varias mutaciones impulsoras se obtuvieron de la colección americana de cultivos tipo (ATCC, *American Type Culture Collection*) y se sometieron a pasadas de forma rutinaria de acuerdo con los protocolos de la ATCC. Para el ensayo de rutina, estas células se sembraron a densidades que permitieron una confluencia de aproximadamente el 90 % tras 7 días de cultivo. Se sembraron células de linfoma de Burkitt humano (Cmyc), Raji, a razón de 15.000 células por 96 pocillos. Se sembraron células de proleucemia humana, HL-60, (NRAS, p16, p53, c-Myc amplificado) a razón de 5000 células por 96 pocillos. Se sembraron células de cáncer de pulmón no microcítico humanas, NCI-H460, (KRAS, PIK3CA, STK11, p16) a 3000 células por 96 pocillos.

A continuación, 24 horas después de la siembra en placa, las células recibieron una dilución de 11 puntos del compuesto de prueba con intervalos de concentración final de 100 μ M a 2,0 nM. Se incubaron las células en presencia del compuesto durante 168 horas a 37 °C y CO_2 al 5 %. Al final de este período de incubación, se eliminaron 80 μ l de medio y se añadieron 20 μ l de solución de ensayo de proliferación celular no radiactiva CellTiter 96® Aqueous (Promega). Se incubaron las células hasta que la DO_{490} obtuvo un valor >0,6. Los valores de CI_{50} se calcularon utilizando el paquete informático IDBS XLfit e incluyeron los valores de DO_{490} sustraídos del fondo y la normalización a controles de DMSO. Los valores CI_{50} de proliferación celular se cargaron y archivaron utilizando Chem Biography Platform.

Los datos de CI_{50} para 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona en estos ensayos *in vitro* son los siguientes:

CI_{50} de BRD4 (μ M)	CI_{50} de Raji (μ M)	CI_{50} de HL-60 (μ M)	CI_{50} de H460 (μ M)
$\leq 5 \mu$ M	$\leq 5 \mu$ M	$\leq 5 \mu$ M	$> 5 \mu$ M

Ejemplo 3. Farmacología *in vitro*

Se ha demostrado la regulación de la expresión del gen *MYC* por BRD4 en modelos de linfoma de Burkitt con inhibición de BRD4, lo que conduce a la detención del crecimiento (Mertz, 2011). De forma análoga, en un modelo de adenocarcinoma de pulmón, también se encontró que la inhibición de BRD4 es antiproliferativa; sin embargo, este efecto se atribuyó a la regulación a la baja de *FOSL1* (Lockwood, 2012). También se ha demostrado que BRD4 regula la expresión del gen *GLI1*, modulando así la vía de señalización Hh, que se sabe que no está bien regulada en varios tipos de cáncer. (Tang, 2014). Se evaluó el efecto del tratamiento con el Compuesto A sobre la expresión génica de *MYC*, *FOSL1* y *GLI1* mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR). El tratamiento con el Compuesto A inhibió la expresión del gen *MYC* en células de linfoma de Burkitt Raji con un valor medio de concentración inhibidora media máxima (CI_{50}) de 0,06 μM ; la expresión del gen *FOSL1* en células de glioblastoma U 87 con un valor de CI_{50} de 0,03 μM ; y expresión del gen *GLI1* en células de adenocarcinoma pancreático MIA-PaCa-2 con un valor CI_{50} de 0,24 μM .

El Compuesto A demostró la inhibición *in vitro* del crecimiento de células tumorales usando cultivos bidimensionales (2-D) antiproliferativos con estirpes celulares y la inhibición de la formación de colonias usando cultivos organoides tridimensionales (3-D) con células de modelos tumorales de GBM PDX y modelos de cáncer de mama PDX.

Se evaluó el efecto del Compuesto A sobre la formación de colonias en catorce modelos de tumores de GBM obtenidos de PDX utilizando un ensayo de neuroesferas *in vitro*. El compuesto A se probó a concentraciones que variaban de 0,0003 μM a 20 μM , en incrementos del triple. Se evaluó la formación de colonias tras siete días de tratamiento cuantificando el número de colonias por microscopía. El Compuesto A inhibió la formación de colonias de una manera dependiente de la dosis, produciendo valores medios de concentración inhibidora máxima media (CI_{50}) \pm error típico de la media (ETM) que variaban de 0,11 \pm 0,04 μM a 2,00 \pm 0,40 μM , y abarcan un intervalo de actividad de 18 veces. La media global para los modelos de GBM fue de 0,62 \pm 0,13 μM .

Se evaluó el efecto del Compuesto A sobre la formación de colonias en cuatro modelos de cáncer de mama obtenidos de PDX utilizando un sistema de cultivo *in vitro* basado en Matrigel tridimensional. El compuesto A se probó a concentraciones que variaban de 0,008 μM a 5 μM o de 0,0016 μM a 1 μM en incrementos de 5 veces. Se evaluó la formación de colonias tras 7 días o 14 días de tratamiento cuantificando el número de colonias por microscopía. El compuesto A inhibió la formación de colonias de una manera dependiente de la dosis, lo que produjo un valor medio de CI_{50} para el modelo tumoral sin Receptor de Estrógeno (RE) BR0869f, sin Receptor de Progesterona (RP) y con HER2/neu (RE-RP-Her2+) de 0,12 \pm 0,01 μM y valores CI_{50} para los modelos de cáncer de mama triple negativo (CMTN) sin COH69, COH71 ni TNBR3 de 0,07 μM , 0,18 \pm 0,02 μM y 0,08 \pm 0,00 μM , respectivamente. La media global para los tres modelos de CMTN fue de 0,11 \pm 0,04 μM .

Ejemplo 4. Farmacología *in vivo*

En estudios con ratones, el Compuesto A ha demostrado una inhibición del crecimiento tumoral (ICT) dependiente de la dosis en xenoinjertos obtenidos de pacientes (PDX) de tumores CMTN y GBM. Adicionalmente, utilizando ensayos de dilución limitante, se ha demostrado una disminución en la frecuencia de Células Inicadoras de Tumores (CIT) después del tratamiento con el Compuesto A (realizado con un cronograma posológico diario y no incluido en la Solicitud de Ensayo Clínico).

Se evaluaron preclínicamente diferentes dosis y cronogramas del Compuesto A. El Compuesto A dosificado en un cronograma de 3 días sí/4 días no mostró una eficacia de ICT equivalente a la observada en los cronogramas posológicos continuos, así como una tolerabilidad mejorada en relación con los cronogramas posológicos continuos. El peso corporal, y las toxicidades gastrointestinales (GI) y de la médula ósea (BM) parecieron ser completamente reversibles con cronogramas posológicos menos frecuentes, y la recuperación fue adecuada con dosis repetidas semanales.

El tratamiento de ratones portadores de COH70, un tumor de CMTN PDX, con el Compuesto A a 2 mg/kg o 10 mg/kg produjo una regulación a la baja de *MYC*. El Compuesto A a 2 mg/kg suprimió al máximo la expresión de *MYC* en el 51,3 % a las 2 h, con la expresión de *MYC* recuperándose a los niveles de control 8 horas después de la dosis. El Compuesto A a 10 mg/kg suprimió al máximo la expresión de *MYC* en el 63,4 % a las 4 h; sin embargo, la expresión de *MYC* no se recuperó a los niveles de control 24 horas después de la dosis. Se determinaron las concentraciones tumorales correspondientes del Compuesto A en el modelo COH70 a las 2, 4 y 8 horas después de la dosis. Los niveles tumorales medidos al máximo del Compuesto A fueron 2 h después de la dosis y fueron 1,3 \pm 0,3 μM y 6,7 \pm 1,7 μM a 2 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente. Se correlacionó la modulación de los niveles de expresión de *MYC* con las concentraciones intratumorales del Compuesto A.

Se observó que el modelo subcutáneo de CMTN PDX tenía una ICT significativa en ratones IDCG-NOD y a dosis de Compuesto A de 12,5 mg/kg, 16 mg/kg y 20 mg/kg. La dosificación fue por vía oral por sonda una vez al día (QD) durante 3 días consecutivos, seguido de 4 días de descanso (designados como 3 veces/semana en la FIG. 1) (3 veces/semana = 3 días consecutivos de dosificación de Compuesto A una vez al día seguidos de 4 días de descanso; v.o. = por vía oral; ETM = error típico de la media) cada semana durante 6 semanas. El compuesto A fue

bien tolerado hasta una dosis diaria de 25 mg/kg. Cuando se midieron los volúmenes tumorales el Día 38, en comparación con el control de vehículo, el porcentaje medio de ICT de los tumores tratados fue del 64 % para el grupo de 12,5 mg/kg/dosis, 68 % para el grupo de 16 mg/kg/dosis y 72 % para el grupo de 20 mg/kg/dosis. Los pesos corporales medios aumentaron en todos los grupos. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario tras las dosis finales para los niveles de dosis de 12,5 mg/kg y 16 mg/kg. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo entre las 0 h y las 24 h (ABC_{0-24h}) del Compuesto A a 12,5 mg/kg fue de 12.003 ng.h/ml; y a 16 mg/kg fue 15.174 ng.h/ml.

En un modelo subcutáneo de GBM PDX, GBM15, se demostró la eficacia del Compuesto A en varios cronogramas que variaban desde la dosificación de 5 veces QD por semana a dos veces por semana durante 4 semanas (FIG. 2) (v.o. = por vía oral; ETM = error típico de la media). Los ratones portadores de tumores recibieron una dosis oral QD en varios cronogramas con la dosis semanal acumulada de Compuesto A en cada cronograma igual a 75 mg/kg. Los cronogramas posológicos fueron:

15 15 mg/kg de Compuesto A durante 5 días consecutivos y 2 días de descanso (5/2),

25 mg/kg de Compuesto A durante 3 días consecutivos y 4 días de descanso (3/4) y

37,5 mg/kg de Compuesto A durante 2 días consecutivos y 5 días de descanso (2/5).

20 Cuando se midieron los volúmenes tumorales el Día 29 y se compararon con el vehículo de control, el porcentaje medio de ICT de los tumores tratados fue del 65 % para el grupo de 15 mg/kg/dosis (5/2), 65 % para el grupo de 25 mg/kg/dosis (3/4) y 70 % para el grupo de 37,5 mg/kg/dosis (2/5). Se observó una pérdida de peso mínima en todos los grupos (grupo de vehículos = -1,2 %; 15 mg/kg/grupo de dosis = -6,6 %; 25 mg/kg/grupo de dosis = -3,7 %; y 37,5 mg/kg/grupo de dosis = -3,1 %).

30 Se estudian modelos de xenoinjerto de Carcinoma de línea Media de NUT (CMN) en ratones. Se asignaron al azar cohortes emparejadas de ratones con tumores establecidos para recibir tratamiento con un compuesto de prueba (ya sea el Compuesto A o temozolomida, o una formulación que comprendía tanto el Compuesto A como la temozolomida) o vehículo, administrado por inyección intraperitoneal diaria. Antes de la asignación al azar y tras 4 días de terapia, los ratones se evalúan mediante generación de imágenes de TEP con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (FDG). Se miden el volumen tumoral, la toxicidad o la pérdida de peso. Se obtienen los tumores, y se seccionan y examinan inmunohistoquímicamente en busca de la oncoproteína BRD4-NUT, propagación celular, expresión de queratina, Ki67 nuclear y tinción TUNEL. Se preparan y analizan muestras apareadas de ratones tratados y no tratados usando protocolos estandarizados y *software* disponible en el mercado (es decir, ImageScout; Aperio Technologies).

Ejemplo 5. Eficacia antitumoral en modelo de xenoinjerto de cáncer de mama MCF-7

40 Por vía subcutánea, se implantaron microesferas de liberación prolongada que contenían 0,72 mg de 17- β estradiol a ratones nu/nu. Se cultivan células MCF-7 en RPMI que contiene FBS al 10 % a 5 % de CO_2 , 37 °C. Se centrifugan las células y se vuelven a suspender en RPMI al 50 % (sin suero) y Matrigel al 50 % a 1×10^7 células/ml. Se inyectan las células MCF-7 por vía subcutánea (100 μ l/animal) en el costado derecho 2-3 días después de la implantación del sedimento y se controla el volumen del tumor (longitud x anchura²/2) cada dos semanas. Cuando los tumores alcanzan un volumen medio de -200 mm³, se asignaron al azar los animales y se inicia el tratamiento. Los animales se tratan con un compuesto de prueba o un vehículo diariamente durante 4 semanas. Se controlan el volumen tumoral y el peso corporal cada dos semanas durante todo el estudio. Al finalizar el período de tratamiento, se toman muestras de plasma y tumores para realizar los análisis farmacocinético y farmacodinámico, respectivamente.

50 Ejemplo 6. Eficacia antitumoral en el modelo de linfoma de Burkitt humano de Raji

Procedimiento: se inocularon en ratones hembra IDCG CB17 (6-8 semanas de vida, Charles River Lab) por vía subcutánea en la región del costado derecho células Raji (a $3,5 \times 10^6$ células/ratón) y se dejó que el tumor creciera hasta aproximadamente 150 mm³. A continuación, se asignaron al azar los ratones en cohortes de tratamiento (N = 8) y se trataron por vía oral una vez al día con control de vehículo o compuesto de prueba durante 21 días. Se administró el compuesto de prueba en forma de una suspensión en Tween 80 al 1 %, PEG400 al 40 % y bien 59 % de HPMC al 0,5 % o DMSO al 9 % + 50 % de HPMC al 0,5 %, a dosis que variaban de 5 mg/kg a 50 mg/kg. Se midieron las longitud y la anchura del tumor en milímetros tres veces a la semana. Los volúmenes de los tumores se calcularon mediante la fórmula $V = (L \times W \times W)/2$. La inhibición del crecimiento tumoral (ICT) se calculó con la fórmula: $ICT = 100 - (\text{volumen tumoral medio del grupo de tratamiento/volumen tumoral medio del grupo de control con vehículo}) \times 100$. Las mediciones de la ICT se realizaron hasta que el volumen de un tumor del grupo de control alcanzó los 3000 mm³. El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba t de 2 colas. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Se determinó que la ICT varió del 42 % al 80 %.

Ejemplo 7. Efectos sinérgicos del Compuesto A y temozolomida en un modelo de GBM de xenoinjerto resistente a la temozolomida

Se ha observado que la O-6-metilguanilmetiltransferasa (MGMT) participa en la resistencia del GBM al daño del ADN de alquilación de la temozolomida (TMZ). GBM3 es un modelo subcutáneo de GBM PDX con alta expresión de *MGMT* por PCR, un promotor de *MGMT* no metilado, y tiene el fenotipo de ser resistente a TMZ. En estudios previos de neuroesferas cultivadas a partir de GBM3, El análisis de RT-PCR mostró que el Compuesto A, de una manera en respuesta a la dosis, reguló a la baja la expresión de *MGMT*. Cuando los ratones portadores de GBM3 recibieron una dosis única del Compuesto A de 20 mg/kg, la qRT-PCR reveló una regulación a la baja de *MGMT* en el tumor extraído. Esto condujo a un experimento de eficacia para comprender si el Compuesto A podía sensibilizar el GBM resistente a TMZ hacia la TMZ y presentar efectos sinérgicos en comparación con cualquiera de los compuestos administrados solos.

Se trataron cohortes de ratones IDCG-NOD y portadores de GBM3 con 50 mg/kg de TMZ por vía intraperitoneal (i.p.) 3 Q2 semanas; el Compuesto A a 6 mg/kg por vía oral dos veces al día (BID) o 12 mg/kg por vía oral una vez al día; o con una combinación de Compuesto A a 6 mg/kg por vía oral BID y TMZ a 50 mg/kg i.p. 3 Q2 semanas. Se observaron inhibiciones significativas del crecimiento tumoral, medidas por los volúmenes tumorales, tras la dosificación del Compuesto A solo o junto con TMZ (FIG. 3). La TMZ sola no indujo una ICT significativa cuando se administró sola (3 %). El compuesto A solo indujo ICT significativas del 63 % (12 mg/kg QD) y del 76 % (6 mg/kg BID). La combinación del Compuesto A y TMZ demostró sinergia, sin embargo, fue significativamente superior al resto de pautas en términos de ICT. Se observó una pérdida de peso moderada durante parte del curso del estudio (cifra mínima de -5,1 %) en el grupo de combinación; pero la pérdida de peso corporal se recuperó y todos los grupos de tratamiento mostraron una ganancia neta del peso corporal medio al final del estudio.

Ejemplo 8. Forma de dosificación oral

Se prepara un comprimido mezclando el 48 % en peso de Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el 45 % en peso de celulosa microcristalina, el 5 % en peso de hidroxipropilcelulosa poco sustituida y el 2 % en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos se prepararon mediante compresión directa. El peso total de los comprimidos preparados mediante compresión se mantuvo a 250-500 mg.

Ejemplo 9. Farmacocinética preclínica y metabolismo de fármacos

Tal como se describe en el presente documento, se ha realizado una batería de estudios *in vitro* e *in vivo* para caracterizar la absorción, la FC, la distribución, el metabolismo y la eliminación del Compuesto A. Se desarrollaron y utilizaron métodos bioanalíticos consistentes y reproducibles para la cuantificación de los niveles del Compuesto A en estudios farmacocinéticos y toxicocinéticos. Se predijeron los parámetros farmacocinéticos humanos y las exposiciones utilizando escalas alométricas.

Se evaluaron la farmacocinética y la biodisponibilidad oral del Compuesto A en ratas Sprague-Dawley y perros Beagle. El aclaramiento sistémico fue bajo (~5 %-13 % del flujo sanguíneo hepático) tanto en ratas macho como hembra, pero los machos mostraron una eliminación aproximadamente 2 veces mayor que las hembras. El volumen de distribución varió entre 1 y 3 veces el volumen total de agua corporal, sugiriendo la distribución del Compuesto A en los tejidos. La biodisponibilidad oral media del Compuesto A fue del 40 % en ratas y del 76 % en perros. Debido a las diferencias en el aclaramiento sistémico entre ratas macho y hembra, y para obtener una exposición sistémica comparable en los estudios de toxicología, las dosis de Compuesto A administradas a ratas macho fueron 3 veces mayores las de las ratas hembra. La toxicocinética del Compuesto A en ratas y perros no mostró diferencias en cuanto al sexo en la exposición sistémica, y mostró un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica, ninguna acumulación en ratas y una acumulación de hasta el triple en perros después de repetir la dosis. El Compuesto A mostró una distribución limitada en el cerebro con proporciones del cerebro con respecto al plasma de 0,14 a 0,16 en ratones IDCG-NOD y portadores de tumores.

Utilizando los parámetros farmacocinéticos obtenidos de la alometría y suponiendo una biodisponibilidad oral del 62 % (el promedio observado en las especies preclínicas), la exposición sistémica en estado estacionario prevista (ABC_{0-24h}) del Compuesto A en seres humanos tras la administración semanal (3 días sí/4 días no) de una dosis oral de 15 mg puede variar de 731 a 2263 ng.h/ml.

No se observaron diferencias notables en la unión a proteínas plasmáticas del Compuesto A en plasmas derivados de especies preclínicas (89,9 % frente al 93,3 %) y fuentes humanas (90,2 %).

Se evaluó el metabolismo del Compuesto A *in vitro* utilizando hepatocitos humanos y un solo metabolito, en concreto, se identificó el derivado N-desmetilado. Este metabolito se observó en hepatocitos de ratas, perros y monos. No se identificaron metabolitos humanos únicos. Los estudios que utilizan enzimas citocromo P450 recombinantes (CYP) sugieren que múltiples enzimas CYP (CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4) son capaces de metabolizar el Compuesto A; sin embargo, se desconoce la contribución relativa de las enzimas individuales.

In vitro, el compuesto A no inhibe a CYP1A2 y CYP3A4. El compuesto A provocó la inhibición de CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 con valores de Cl_{50} de 13,9 μ M, 26,7 μ M y 54,3 μ M, respectivamente. En los hepatocitos, el compuesto A (hasta 10 μ M) no es un inductor de CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4. Así pues, a concentraciones clínicamente

relevantes, el Compuesto A tiene un potencial mínimo para provocar interacciones farmacológicas con fármacos administrados simultáneamente que son sustratos de CYP.

- 5 En ratas, tras la administración intravenosa (i.v.) del Compuesto A no radiomarcado, se excretó una media del 0,9 % de la dosis intacta en la bilis o en la orina, lo que indica que la excreción del fármaco intacto no es el principal modo de eliminación y que el metabolismo puede desempeñar un papel importante en la disposición del Compuesto A.

Ejemplo 10. Toxicología no clínica

- 10 Se evaluó el Compuesto A en estudios de toxicología exploratoria y toxicología genética que no cumplieran con las BPL, y en estudios de dosis repetidas que cumplieran las BPL (toxicología no clínica de ≤ 4 semanas). Se realizaron estudios de toxicidad oral de 4 semanas con BPL (con un período de recuperación de 4 semanas) en ratas (0, 5, 10 o 20 mg base/kg/dosis para las hembras, y 0, 15, 30 o 60 mg base/kg/dosis para los machos) y perros Beagle (0, 1,75, 3,75 o 7,5 mg base/kg/dosis). El cronograma posológico fue una administración diaria durante 3 días consecutivos seguido de 4 días consecutivos sin fármaco cada semana durante un total de 4 semanas.

- 20 En ratas, los principales tejidos diana de toxicidad son los que forman el tracto gastrointestinal (GI), la médula ósea, los órganos linfoides, los testículos y los huesos. En perros, los principales tejidos diana de toxicidad son los que forman el tracto GI, la médula ósea, los órganos linfoides y los testículos.

- 25 En el estudio de ratas de 4 semanas, la dosis ≥ 20 mg base/kg/dosis fue extremadamente tóxica. Esta dosis produjo la muerte o el sacrificio de animales moribundos ya en el Día 6, conduciendo finalmente a la finalización de la dosificación y al sacrificio de los animales del grupo de 60 mg base/kg/dosis supervivientes (machos) en el Día 11; y a la finalización de la dosificación y al sacrificio en el Día 11 de los animales del grupo de 20 mg base/kg/dosis supervivientes (hembras) (N = 9) o al inicio de la fase de recuperación para (N = 4). No hubo mortalidad relacionada con el Compuesto A a dosis inferiores a 20 mg base/kg/dosis. No hubo hallazgos adversos al nivel de dosis baja (5 mg base/kg/dosis [hembras], 15 mg base/kg/dosis [machos]).

- 30 En cuanto a la toxicidad, en función del grupo de hallazgos clínicos, de laboratorio, patológicos macroscópicos e histopatológicos, la Dosis Extremadamente Tóxica en el 10% de las ratas (DET10) fue de 20 mg base/kg/dosis en hembras y 30 mg base/kg/dosis en machos. Para cualquier ensayo clínico, la DET10 general debe considerarse de 20 mg base/kg/dosis. Debido a la falta de hallazgos adversos, el Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NSEAO) en las hembras fue de 5 mg/kg/dosis y en los machos fue de 15 mg/kg/dosis. Para cualquier ensayo clínico, el NSEAO general debe considerarse de 5 mg base/kg/dosis. Estos valores se aplican al cronograma posológico del Compuesto A de tres días sí/cuatro días no. La evaluación de los animales de recuperación demostró que todos los hallazgos relacionados con el artículo de prueba fueron reversibles tras un período de 4 semanas desde el cese de la dosificación (a excepción de los hallazgos relacionados con los testículos, que no pudieron evaluarse debido al sacrificio moribundo de los machos del grupo de 60 mg base/kg/dosis designado originalmente para evaluar la reversibilidad).

- 40 También se realizaron evaluaciones de farmacología de seguridad, es decir, una Bateria de Observaciones Funcionales (BOF), para determinar los posibles efectos del Compuesto A en el sistema nervioso central como parte del estudio de toxicidad en ratas con dosis repetidas de 4 semanas con BPL. No hubo efectos de la FOB relacionados con el Compuesto A.

- 45 En el estudio de perros Beagle de 4 semanas, la dosis extremadamente tóxica fue de 7,50 mg base/kg/dosis. Esta dosis produjo el sacrificio de animales moribundos (4 machos y 1 hembra) ya en el Día 11, conduciendo finalmente a la finalización de la dosificación de los machos supervivientes del grupo de 7,50 mg base/kg/dosis, y al inicio de la fase de recuperación para los machos supervivientes del grupo de 7,50 mg base/kg/dosis. No hubo mortalidad relacionada con el Compuesto A a dosis inferiores a 7,50 mg base/kg/dosis, pero hubo hallazgos relacionados con el Compuesto A a todas las dosis evaluadas.

- 55 En función del grupo de hallazgos clínicos, de laboratorio, patológicos macroscópicos e histopatológicos, se establecieron los 3,75 mg base/kg/dosis como la Dosis Más Alta No Extremadamente Tóxica (DMANET); no se identificó ningún NSEAO. Estos valores se aplican al cronograma posológico de 3 días sí/4 días no. A la dosis más baja (1,75 mg base/kg/dosis), los resultados adversos se limitaron a la disminución del peso del timo y la toxicidad testicular/epididimal. La evaluación de los animales en recuperación demostró que todos los hallazgos relacionados con el artículo de prueba fueron reversibles tras un período de cuatro semanas desde el cese de la dosificación, a excepción de los hallazgos relacionados con los testículos y el epidídimo.

- 60 Se realizaron evaluaciones farmacológicas de seguridad para determinar los posibles efectos cardiovasculares y respiratorios del Compuesto A en perros Beagle conscientes como parte del estudio de toxicidad de dosis repetidas de 4 semanas con BPL. No hubo efectos relacionados con el Compuesto A en los electrocardiogramas, la frecuencia cardíaca o la frecuencia respiratoria.

- 65 Un estudio *in vitro* del gen humano relacionado con el éter-a-go-go (hERG, *human Ether-a-go-go-Related Gene*) identificó una CI_{50} de 24,3 μM .

En un ensayo de mutación inversa bacteriana sin BPL (Ames), se determinó que el Compuesto A no era mutagénico.

5 En términos globales, el Compuesto A presenta un perfil de seguridad aceptable en especies preclínicas para un candidato clínico oncológico, y el programa de toxicología para el Compuesto A respalda adecuadamente la realización de ensayos clínicos en pacientes con cáncer.

Ejemplo 12. Seguridad y tolerabilidad del Compuesto A en seres humanos

10 El Compuesto A es un nuevo producto en investigación que tiene una sólida base biológica para el tratamiento de sujetos con tumores sólidos y LNH. La seguridad y tolerabilidad del Compuesto A en seres humanos, así como la actividad biológica y clínica, se evalúan en un estudio clínico.

15 Debido a que no se han realizado estudios clínicos con el Compuesto A, se desconocen los perfiles de eficacia y seguridad del Compuesto A en seres humanos. Las posibles toxicidades para el Compuesto A se identifican basándose en estudios no clínicos con el Compuesto A. Los perfiles de seguridad de dos inhibidores de BET probados en Primeros Estudios clínicos en Seres Humanos (PISH) revelan una buena tolerabilidad con la dosificación diaria continua durante 14 días en cada ciclo de 21 días con trombocitopenia como TLD principal (Abramson, 2015; Herait, 2015) o toxicidad del tracto GI (principalmente diarrea) como TLD (Dombret, 2014; Herait, 2015).

20 La frecuencia y el calibre de las evaluaciones de seguridad propuestas para el Compuesto A-ST-001 son típicos de los esperados para un estudio PISH y consistentes con los resultados de los estudios toxicológicos del Compuesto A en ratas y perros. En ratas y perros, los principales tejidos diana de la toxicidad fueron el tracto GI, la médula ósea, los órganos linfoides y los testículos. Los datos preclínicos globales y de histopatología sugieren que el sistema GI puede ser la diana clave de la toxicidad mediada por el Compuesto A.

30 El control temprano frecuente del peso de los sujetos, del estado de hidratación, de los electrolitos séricos, de la incidencia y de la intensidad de la diarrea y la emesis, así como los episodios de dolor abdominal (gástrico, intestinal) son componentes fundamentales del plan de control de la seguridad, y es muy recomendable la implementación de medidas agresivas de atención de apoyo para el inicio temprano (es decir, Grado 1) de las náuseas, los vómitos o la diarrea. Según los cambios morfológicos, el aplanamiento de las vellosidades intestinales y las erosiones de las mucosas observadas en el tracto gastrointestinal de ratas y perros, no se incluirán los sujetos con síndromes de malabsorción, úlcera/gastritis activa o los episodios recurrentes de hemorragia gastrointestinal. Se recomendarán agentes de recubrimiento de la mucosa para la protección de la mucosa esofágica/gástrica a discreción del investigador, así como el control de los sujetos en busca de hemorragia GI. Se alentará a los sujetos a que informen de los episodios de malestar o de dolor GI, pérdida del apetito o sangre en las heces.

40 Los hallazgos de hipocelularidad de la médula ósea y agotamiento del tejido linfoide (timo, bazo, ganglios linfáticos) enfatizan la importancia del control frecuente de hemogramas, con diferencial de Glóbulos Blancos (GB) y plaquetas. Los sujetos son controlados por posible toxicidad a través de pruebas de laboratorio convencionales y especializadas que incluyen hemogramas completos, Tiempo de Protrombina (TP)/Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA)/Índice Internacional Normalizado (IIN) y química sérica.

45 Solo se observaron cambios transitorios en la glucosa en sangre en unas cuantas ocasiones en los estudios de toxicología no clínica con el Compuesto A. Además, los datos clínicos preliminares de un nuevo inhibidor de BET en investigación, OTX015, informaron que 7 de 37 pacientes con neoplasias malignas hematológicas no leucémicas experimentaron hiperglucemia de Grado 1-2, y 1 paciente experimentó hiperglucemia de Grado 3 (Thieblemont, 2014). Se desconoce si se puede observar hiperglucemia con el Compuesto A en seres humanos y el grupo de pruebas analíticas de laboratorio convencional incluye mediciones de glucosa en ayunas. En la FIG. 7, se proporcionan pautas generales para el tratamiento de una posible hiperglucemia.

50 Los hallazgos histopatológicos en los testículos y el epidídimo de ratas y perros macho justificarán la prohibición de la donación de semen y la procreación durante el estudio clínico, así como durante al menos 3 meses después de la última dosis del estudio. No hubo lesiones histológicas en los órganos reproductores de las hembras en los estudios no clínicos. En este momento, se desconoce la importancia de este hallazgo preclínico y riesgo clínico potencial y relativo. No se han realizado estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo con el Compuesto A. Se requerirá que los sujetos sigan las pautas de prevención del embarazo como se describe en el presente documento.

60 Como se trata de un estudio PISH, no se incluirán los sujetos con antecedentes de insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, hipertensión no controlada, arritmias cardíacas graves o intervalo QT largo en el ECG. Todos los sujetos del estudio requieren documentación de fractura de eyección del ventrículo izquierdo adecuada (> 45 %) en el momento basal.

65 Como se detalla en el presente documento, el estudio se realiza en dos partes: aumento escalonado de la dosis (Parte A) y expansión de dosis (Parte B).

En la Parte A, un modelo de regresión logística bayesiano (MRLB) que utiliza el Aumento Escalonado de la dosis Con Control de la Sobredosis (AECCS) guía los aumentos escalonados de la dosis a una DMT estimada para el Compuesto A. Babb 1998, Neuenschwander 2008. Se diseñaron diseños de aumento escalonado tradicionales (p. ej., 3+3, inclusión de seis, titulación acelerada) para agentes citotóxicos y las decisiones de aumento escalonado de la dosis se basaron en las tasas de toxicidad con la suposición subyacente de que la eficacia y la toxicidad aumentan con la dosis. Los agentes dirigidos molecularmente más nuevos pueden tener diferentes curvas de dosis-toxicidad y dosis-eficacia, y un diseño basado en la utilización de más que solo datos de toxicidad puede ser más eficaz para determinar la dosis recomendada. Tourneau *et al.*, 101 *J. Natl. Cancer Inst.* 708 (2009); Ivy *et al.*, 16 *Clin. Cancer Res.* 1726 (2010).

El enfoque basado en modelos estadísticos (MRLB con AECCS) permite utilizar datos no clínicos junto con datos clínicos observados (p. ej., toxicidades, farmacodinámica, farmacocinética, eficacia, etc.) en la asignación de cada sujeto a un nivel de dosis, y puede disminuir el número de sujetos tratados a dosis subterapéuticas o intolerables. Tourneau *et al.*, 7 *PLoS ONE* e51039 (2012). El uso de AECCS proporciona reglas o restricciones para evitar la dosificación más allá de la DMT. Los detalles adicionales del diseño se presentan a continuación. Se pueden seleccionar una o más pautas posológicas y/o subconjuntos de enfermedades para la expansión de cohortes en la Parte B para obtener información adicional sobre seguridad y eficacia para cohortes mayores de sujetos (hasta aproximadamente 20 en cada cohorte).

Basándose en las dosis y las exposiciones a las que produjeron los principales efectos relacionados con el tratamiento en estudios de 4 semanas en ratas y perros, que cumplían con las BPL, ambas especies se consideran de sensibilidad similar a las toxicidades asociadas a la administración del Compuesto A. La dosis inicial humana propuesta es de 15 mg de base del Compuesto A, una vez al día durante 3 días consecutivos, seguida de 4 días consecutivos sin el fármaco cada semana (cronograma de dosis de 3/7 días). Esta dosis de Compuesto A se calculó utilizando el enfoque descrito en la Directriz Tripartita Armonizada S9 del ICH (*International Council on Harmonisation*, consejo internacional de armonización), "Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals" (2009), y se resume en la Tabla 3:

Tabla 3. Dosis inicial clínica propuesta del Compuesto A basada en la dosis extremadamente tóxica en el 10 % de las ratas, y la dosis más alta no extremadamente tóxica en el estudio de toxicidad de un mes en perros

Especie	DET10 en rata o DMANET en perro (mg base/kg)	DEH (mg base/kg)	DEH (mg base/kg)	Factor de seguridad	DEH/Factor de seguridad (mg base) ^a	Dosis inicial clínica propuesta (mg de base) ^b
Rata	20	3,2	194	10	19	15
Perro	3,75	2,1	125	6	21	

DEH = Dosis Equivalente en seres Humanos; DMANET = Dosis Más Alta No Extremadamente Tóxica; DET10 = Dosis Extremadamente Tóxica en el 10 % de los animales. ^aBasado en el factor de conversión de la DEH para una persona de 60 kg de la guía para la industria de la FDA, "Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers" (FDA, 2005) y la directriz S9 del ICH, "Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals" (ICH, 2009). ^bUsando cálculos de aclaramiento plasmático (ml/h/kg) y volumen de distribución (l/kg) obtenidos de la alometría y suponiendo una biodisponibilidad oral del X% (basada en el promedio de las especies preclínicas), la C_{máx} y el ABC_{24h} pronosticadas con la dosis inicial humana prevista de 15 mg son aproximadas. Véase también CDER, "Guidance for Industry: Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers" (julio de 2005).

La dosis inicial propuesta en seres humanos es inferior a 1/10 de la DET10 en ratas, inferior a 1/6 de la DMANET en perros, y se considera segura basándose en múltiplos de exposición (medida por la ABC) en ratas y perros en relación con la exposición humana prevista a una dosis de 15 mg de Compuesto A base. Como se indica en la Tabla 1, se predice que la exposición humana a 15 mg base variará de 736 a 2263 ng.h/ml; estos valores son aproximadamente de 23 a 72 veces inferiores a la exposición media correspondiente a la DET10 en ratas (52800 ng.h/ml) y aproximadamente de 4 a 14 veces inferiores a la exposición media correspondiente a la DMANET en perros (10000 ng.h/ml). En función de estos datos toxicológicos, se espera que la dosis inicial humana propuesta de 15 mg de Compuesto A base sea segura.

Un objetivo exploratorio clave de este estudio es identificar una dosis del Compuesto A que no solo sea segura, sino que muestre actividad farmacológica. Se ha identificado un conjunto de genes cuya expresión disminuye tras el tratamiento *ex vivo* con el Compuesto A en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y en sangre total. En el presente estudio, los cambios en la expresión de estos genes en sangre total u otros genes en la biopsia tumoral pueden confirmar que una dosis es farmacológicamente activa y podrían ayudar a distinguir qué dosis muestra la actividad farmacológica más convincente.

Los biomarcadores predictivos permiten la identificación prospectiva de pacientes que probablemente se beneficiarán clínicamente del Compuesto A como agente único o combinado con otros agentes. Aunque los análisis de diagnóstico

predictivo en el ensayo actual son de naturaleza exploratoria, revelan asociaciones entre biomarcadores y respuestas que podrían proporcionar una base para futuros estudios basados en diagnósticos.

5 Se seleccionan diferentes tipos de tumores para las cohortes de expansión de la dosis del Compuesto A en la Parte B según los resultados de la Parte A del estudio, eficacia preclínica y bibliografía de apoyo. Como inhibidor reversible de los miembros de la familia BET, se incluye una cohorte de expansión de sujetos con carcinoma basocelular (CBC) localmente avanzado en la Parte B.

10 BRD4 y otras proteínas de bromodominio BET regulan la transcripción de GLI1 en dirección 3' de SMO, ocupando BRD4 directamente los promotores de GLI1 y GLI2. Tang, 2014. Esta ocupación puede ser inhibida por inhibidores de BET, y el inhibidor de BET JQ1 disminuye la proliferación de células tumorales *in vitro* e *in vivo* en tumores impulsados por Hh, incluso aquellos resistentes a la inhibición de SMO. Tang, 2014. Así pues, se justifica la investigación clínica de un inhibidor de BET en sujetos con CCB localmente avanzado o metastásico con resistencia *de novo* o adquirida. De forma análoga, está justificada la investigación clínica del inhibidor de BET, el Compuesto A, para la actividad antineoplásica en varios tumores malignos. Este ejemplo proporciona un estudio del Compuesto A en seres humanos, diseñado para evaluar la seguridad del fármaco y los perfiles farmacocinéticos con diferentes niveles de dosis/pautas posológicas, y también detecta las señales iniciales de la eficacia del fármaco para avanzar en el desarrollo de los ensayos clínicos de fase 2.

20 Más específicamente, un estudio del Compuesto A incluye un primer estudio clínico en seres humanos (PISH) de aumento escalonado de la dosis y expansión de la dosis, de Fase Ia, no enmascarado, en sujetos con tumores sólidos avanzados o LNH en recaída o refractarios. La parte de aumento escalonado de la dosis del estudio (Parte A) explora dosis orales en aumento escalonado del Compuesto A para estimar la DMT y/o la dosis recomendada para la fase II del Compuesto A. Un MRLB que utiliza AECCS (véase Babb, 1998; Neuenschwander 2008) ayuda a guiar las decisiones de aumento escalonado de la dosis del Compuesto A con las decisiones finales tomadas por un comité de revisión científica (SRC). La parte de expansión del estudio (Parte B) evalúa aún más la seguridad y eficacia del Compuesto A administrado en o por debajo de la DMT en cohortes de expansión seleccionadas de hasta aproximadamente veinte sujetos evaluables, cada uno con el fin de definir aún más la DRF2. Se pueden seleccionar una o más pautas posológicas o subconjuntos de enfermedades para la expansión de cohortes. Las Partes A y B consisten en tres períodos: períodos de cribado, tratamiento y seguimiento (véase la FIG. 4). Los objetivos del estudio se resumen en la Tabla 1, y los criterios de valoración del estudio se resumen en la Tabla 2, anteriormente.

35 Normalmente, el período de cribado comienza 28 días antes de la primera dosis del Compuesto A. El sujeto y el personal administrativo firman y fechan el Documento de Consentimiento Informado (DCI) antes del inicio de cualquier otro procedimiento del estudio. Todas las pruebas y procedimientos de cribado se completan en el transcurso de los 28 días anteriores a la primera dosis del Compuesto A.

40 Durante el período de tratamiento, se administran inicialmente las formulaciones que comprenden el Compuesto A por vía oral una vez al día durante 3 días consecutivos, seguido de 4 días consecutivos sin fármaco cada semana (cronograma posológico de 3/7 días) en cada ciclo de cuatro semanas. Los cronogramas posológicos alternativos (p. ej., 2 días sí/5 días no, cada semana) se examinan en función de la revisión por parte del SRC de los datos de seguridad, FC, farmacodinámica (FD) y eficacia disponibles. En la Parte A, el intervalo para la evaluación de la toxicidad limitante de la dosis (TLD) es de 28 días (4 semanas) durante el Ciclo 1.

45 En el período de seguimiento, todos los sujetos reciben un seguimiento durante 28 días (\pm 2 días) por seguridad, tras la última dosis del Compuesto A. Los sujetos que interrumpen el tratamiento por razones distintas a la progresión de la enfermedad (o recaída), inicio de una nueva terapia contra el cáncer o retiro del consentimiento de todo el estudio, reciben evaluaciones de la enfermedad de acuerdo con el cronograma de evaluación del tumor especificado hasta la progresión o el inicio de nuevas terapias sistémicas contra el cáncer. Tras la visita de seguimiento de seguridad, todos los sujetos reciben un seguimiento cada 3 meses subsiguientes (\pm 2 semanas) para el seguimiento de supervivencia hasta 2 años o hasta la muerte, pérdida durante el seguimiento o el final del ensayo, lo que se produzca en primer lugar.

55 Para la Parte A, aumento escalonado de la dosis, se incluye un mínimo de 3 sujetos en cada nivel de dosis. La dosis inicial del Compuesto A es de 15 mg. El MRLB con AECCS incorpora la información de seguridad previa disponible y actualiza los parámetros del modelo después de que cada nueva cohorte de sujetos complete el Ciclo 1. La decisión sobre la siguiente dosis la toma el SRC en función de un cálculo de la evaluación de riesgos utilizando el MRLB y la información sobre seguridad (es decir, datos de seguridad con TLD y sin TLD), FC, FD y eficacia. Además, se pueden utilizar datos no clínicos pertinentes (p. ej., estudios de toxicidad con BPL, farmacología *in vivo* a partir de modelos de xenoinjertos, etc.) en la evaluación. Los detalles de la metodología estadística se proporcionan a continuación.

65 En todos los momentos de decisión, el MRLB permite alteraciones en los incrementos de dosis en función de las TLD observadas. La dosis para la siguiente cohorte, sin embargo, no supera un aumento del 100 % con respecto a la dosis anterior. La DMT es la dosis más alta que es poco probable (<25 % de probabilidad posterior) que provoque la TLD en \geq 33 % de los sujetos tratados en el primer ciclo de tratamiento con el Compuesto A. El SRC toma la decisión final con respecto a la dosis del Compuesto A para cada cohorte.

5 Durante el aumento escalonado de la dosis, una dosis del Compuesto A puede determinarse como la DMT y/o DRF2 tras cumplir las siguientes condiciones: se han tratado al menos seis sujetos evaluables con la dosis; la probabilidad posterior de toxicidad dirigida a la dosis supera el 60 % y es la más alta entre las dosis del aumento escalonado o se ha tratado un mínimo de 21 sujetos en el estudio; y la dosis es la recomendada de acuerdo con el MRLB y está aprobada por el SRC.

10 El SRC incluye investigadores (o representantes designados), el médico del estudio del patrocinador, médico de seguridad, estadístico del estudio y director del estudio. Los asistentes especiales pueden incluir el experto en farmacocinética del estudio y científicos clínicos del estudio adicionales. El SRC puede consultar a otros expertos internos y externos, según sea necesario.

15 La decisión de evaluar sujetos adicionales dentro de una cohorte de dosis, una cohorte de dosis más alta, cohortes de dosis intermedias, incrementos de dosis menores, cronogramas posológicos alternativos (p. ej., 2 días sí/5 días no, cada semana), o declarar una DMT, también es determinada por el SRC en función de la evaluación del MRLB y su revisión de la información sobre seguridad (es decir, datos con TLD y sin TLD), FC, FD y eficacia. La decisión final es tomada por el SRC.

20 Después de administrar la primera dosis en cualquier cohorte durante el aumento escalonado de la dosis, se observan los sujetos de cada cohorte durante 28 días (Ciclo 1, intervalo de TLD) antes de que pueda comenzar la siguiente cohorte de dosis. No se incluye más de un sujeto al día en una cohorte de aumento escalonado de la dosis determinada. Se reemplazan los sujetos no evaluables para la TLD. Un sujeto evaluable para la TLD se define como aquel que: ha recibido al menos 10 de 12 dosis (o ≥ 80 % de la intensidad de la dosis total planificada) del Compuesto A durante el Ciclo 1 sin experimentar una TLD; o ha experimentado una TLD tras recibir al menos una dosis del Compuesto A.

30 No se permite el aumento escalonado de la dosis intrasujeto durante el período de evaluación de la TLD. En los Ciclos ≥ 3 , sin embargo, los sujetos sin evidencia de progresión de la enfermedad que estén tolerando su dosis asignada del Compuesto A pueden (a discreción del investigador y consultando al monitor médico del estudio) aumentar escalonadamente el nivel de dosis más alto que se haya demostrado que es tolerado adecuadamente por al menos una cohorte de sujetos en este estudio (es decir, cuando el riesgo de sobredosis sea inferior al 25 % de acuerdo con la evaluación del MRLB).

35 Con respecto a la expansión de la cohorte de la Parte B, una vez completado el aumento escalonado de la dosis (Parte A), las cohortes tumorales seleccionadas se incluyen en una fase de expansión (Parte B) con hasta aproximadamente 20 sujetos evaluables en cada una. La expansión puede producirse a la DMT y el cronograma establecido en la fase de aumento escalonado de la dosis, o a una dosis y un cronograma tolerables alternativos, basándose en la revisión de los datos de seguridad, FC, FD y eficacia disponibles de la Parte A. El SRC selecciona las dosis y los cronogramas de interés para la expansión de la cohorte. Se pueden seleccionar una o más pautas posológicas para la expansión de la cohorte. El SRC sigue revisando los datos de seguridad regularmente a lo largo del estudio y recomienda la continuación del estudio y la modificación de la dosis, según corresponda.

45 En cuanto a la inclusión de la población de estudio, en el estudio, se incluyen varones y mujeres, de 18 años o mayores, con tumores sólidos avanzados o irsecables, y LNH recidivante o refractarios (LDLBG y LNH_i). Se espera que la inclusión tarde aproximadamente 30 meses en completarse (de 12 a 18 meses para el aumento escalonado de la dosis y de 9 a 12 meses para la expansión). Se espera que la finalización del tratamiento activo y el seguimiento posterior al tratamiento duren de 4 a 28 meses más. Se espera que todo el estudio dure aproximadamente 4 años. El final del ensayo se define como la fecha posterior de la última visita del último sujeto para completar el seguimiento posterior al tratamiento o la fecha de recepción del último punto de datos del último sujeto que se requiere para el análisis primario, secundario o exploratorio, como se especifica previamente.

50 El tratamiento del estudio puede suspenderse si hay evidencia de progresión clínicamente significativa de la enfermedad, toxicidad inaceptable o decisión del médico/sujeto de retirarse. Los sujetos pueden seguir recibiendo el fármaco del estudio más allá de la progresión de la enfermedad a discreción del investigador en consulta con el monitor médico.

55 En al menos una realización, El Compuesto A está formulado en comprimidos para administración oral. El marcaje es apropiado, p. ej., para uso en investigación de acuerdo con las regulaciones de la autoridad sanitaria del país correspondiente.

60 Para las evaluaciones clave de la eficacia, se evalúa la eficacia de los sujetos tras cada dos ciclos hasta el Ciclo 6, y posteriormente, cada tres ciclos. Todos los sujetos que interrumpen el tratamiento por razones distintas a la progresión de la enfermedad, el inicio de una nueva terapia contra el cáncer o la retirada del consentimiento de todo el estudio reciben un seguimiento hasta la progresión o el inicio de nuevas terapias sistémicas contra el cáncer.

65 La respuesta del tumor es determinada por el investigador. Para los tumores sólidos, la evaluación se basa en los

5 criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*] 1.1). Eisenhauer *et al.*, 45 *Eur. J. Cancer* 228 (2009). Para los LNH, la evaluación se basa en los criterios de respuesta revisados para el linfoma maligno del Grupo de Trabajo Internacional. Cheson *et al.*, 25 *J. Clin. Oncol.* 579 (2007). Se requiere una Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) con [¹⁸F]-fluorodesoxiglucosa (FDG) o la generación de imágenes por TEP/TAC con FDG para confirmar una respuesta completa en sujetos con tumores con avidéz por FDG.

10 Las variables de seguridad para este estudio incluyen acontecimientos adversos, variables de laboratorio clínico de seguridad, electrocardiogramas de 12 derivaciones, estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este, evaluaciones de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, exploraciones físicas, constantes vitales, exposición al tratamiento del estudio, evaluación de medicamentos concomitantes y pruebas de embarazo para mujeres en edad fértil. Los perfiles FC del Compuesto A se determinan a partir de muestras de sangre en serie.

15 No se han realizado estudios clínicos con el Compuesto A y, por lo tanto, se desconocen los perfiles de eficacia y seguridad del Compuesto A en seres humanos. Las toxicidades potenciales para el Compuesto A se están identificando basándose en estudios no clínicos con el Compuesto A. La frecuencia y el calibre de las evaluaciones de seguridad propuestas para el Compuesto A-ST-001 son típicos de los esperados para un estudio PISH y concuerdan con los hallazgos de los estudios toxicológicos del Compuesto A en ratas y perros. En ratas y perros, los principales tejidos diana de la toxicidad fueron el tracto GI, la médula ósea, los órganos linfoides y los testículos. Los datos preclínicos globales y de histopatología sugieren que el sistema gastrointestinal puede ser la diana clave de la toxicidad mediada por el Compuesto A.

20 El control temprano frecuente del peso de los sujetos, del estado de hidratación, de los electrolitos séricos, de la incidencia y de la intensidad de la diarrea y la emesis, así como los episodios de dolor abdominal (gástrico, intestinal) son componentes del plan de control de la seguridad, y es recomendable la implementación de medidas agresivas de atención de apoyo para el inicio temprano (es decir, Grado 1) de las náuseas, los vómitos o la diarrea. Según los cambios morfológicos, se excluirán de la inclusión el aplanamiento de las vellosidades intestinales y las erosiones de las mucosas observadas en el tracto gastrointestinal de ratas y perros, los sujetos con síndromes de malabsorción, úlcera/gastritis activa o episodios recurrentes de hemorragia gastrointestinal pueden excluirse del estudio. Se recomiendan agentes de recubrimiento de la mucosa para la protección de la mucosa esofágica/gástrica a discreción del investigador, así como el seguimiento de los sujetos para el hemorragia GI. Se alienta a los sujetos a que informen de los episodios de malestar o de dolor GI, pérdida del apetito o sangre en las heces.

25 En un estudio de PISH típico, los sujetos con antecedentes de insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, hipertensión no controlada, arritmias cardíacas graves o intervalo QT largo en el ECG pueden excluirse. Todos los sujetos del estudio requieren documentación de fractura de eyección del ventrículo izquierdo adecuada (>45 %) en el momento basal. No se otorgan dispensas en cuanto al protocolo durante la realización de este ensayo, bajo ninguna circunstancia.

30 Los hallazgos de hipocelularidad de la médula ósea y agotamiento del tejido linfoide (timo, bazo, ganglios linfáticos) enfatizan la importancia del control frecuente de hemogramas, con plaquetas y diferencial de GB. Los sujetos deben ser controlados por posible toxicidad a través de pruebas de laboratorio convencionales y especializadas que incluyen hemogramas completos, tiempo de protrombina (TP)/tiempo de tromboplastina parcial (TTP)/índice internacional normalizado (IIN) y química sérica.

35 Los hallazgos histopatológicos en los testículos y el epidídimo de ratas y perros macho justifican la prohibición de la donación de semen y la procreación durante el estudio clínico, así como durante al menos 3 meses después de la última dosis del estudio. No hubo lesiones histológicas en los órganos reproductores de las hembras en los estudios no clínicos, aunque se desconocía la trascendencia de esto. No se han realizado estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo con el Compuesto A. Se requerirá que los sujetos sigan las pautas de prevención del embarazo.

40 A continuación, se describen las evaluaciones farmacodinámicas (FD). Un objetivo principal de este estudio evalúa la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento con formulaciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto A, incluyendo la determinación de la DMT o la DRF2. El método de análisis para estimar la DMT es el MRLB guiado por el principio de AECCS (Babb, 1998; Neuenschwander, 2008).

45 Los análisis estadísticos se realizan por nivel de dosis (Parte A) y cohorte de tumor (Parte B) según sea necesario o aplicable. Los análisis son de naturaleza descriptiva. Los sumarios de los datos de seguridad se llevan a cabo usando sujetos que reciben cualquier Compuesto A (la Población tratada). Los datos del estudio se resumen en cuanto a las características de disposición, demográficas y basales, exposición, eficacia, seguridad, FC y FD. Los datos categóricos se resumen mediante distribuciones de frecuencia (número y porcentajes de sujetos) y los datos continuos se resumen mediante estadísticas descriptivas (media, desviación típica, mediana, mínimo y máximo).

50 Los Acontecimientos Adversos observados Durante el Tratamiento (AADT) se resumen según los criterios de terminología comunes del Instituto Nacional del Cáncer para los grados de acontecimientos adversos. La frecuencia de los AADT se tabula según la categoría de órgano, aparato o sistema del Diccionario médico para actividades reguladoras y el término preferido. Los AADT de Grado 3 o 4, AADT que conducen a la suspensión del Compuesto A,

los AADT relacionados con el fármaco del estudio y los AAG se tabulan por separado. Se resumen los cambios desde el momento basal en los analitos de laboratorio seleccionados, constantes vitales, ECG de 12 derivaciones y las exploraciones de ECG/VRN. Todos los datos se presentan en listados por sujeto.

5 La variable principal de eficacia es la TCE. Debido a que el compuesto MoA puede dar lugar a la EE y al control de la enfermedad, sin embargo, la SLP y la SG pueden servir como evaluaciones de eficacia adicionales. Aunque, en general, en el PISH, no se evalúan la SG ni la SSP, la administración del Compuesto A puede dar lugar a la EE y respuestas (p. ej., en pacientes con LNH). El control de la enfermedad se define como las respuestas tumorales de RC, RP y EE (evaluadas por los investigadores). Se presentan las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza del 95 % de la TCE. La tasa de respuesta objetiva (definida como el porcentaje de sujetos cuya mejor respuesta es una respuesta completa o una respuesta parcial), la duración de la respuesta/enfermedad estable, la supervivencia sin progresión y la supervivencia global, se resumen utilizando tabulaciones de frecuencia para variables categóricas o estadísticas descriptivas para variables continuas. El análisis de eficacia se repite para la Población tratada y la Población evaluable de eficacia (sujetos que recibieron una evaluación basal de valoración de valoración de la enfermedad, al menos un ciclo de tratamiento del estudio y una evaluación de valoración de la enfermedad en el estudio), con el resultado utilizando la Población tratada considerada primaria.

20 Durante el aumento escalonado de la dosis de la Parte A, hay aproximadamente de 30 a 40 sujetos incluidos. Durante la expansión de la dosis de la Parte B, inicialmente se acumulan al menos 14 sujetos evaluables en cuanto a la eficacia para cada cohorte de tumores. Si la tasa de respuesta es del 20 % o mayor, hay más de un 95 % de probabilidad de que se observe uno o más sujetos que respondan en los primeros 14 sujetos, para su actualización según las estadísticas basadas en el cambio a la TCE como criterio principal de valoración de la eficacia. Gehan, 1961. Si no se observa ningún sujeto que responda entre los 14 sujetos, se detiene la inclusión para esta cohorte de tumores por futilidad. Por otra parte, la cohorte de tumores se expande hasta aprox. 20 sujetos si se observa un sujeto que responde.

30 Más específicamente, el Compuesto A se evalúa en un estudio clínico PISH de aumento escalonado de la dosis y expansión de la dosis, de Fase 1a, no enmascarado, en sujetos con tumores sólidos avanzados o LNH en recaída o refractarios. La parte de aumento escalonado de la dosis (Parte A) del estudio explora dosis orales en aumento escalonado del Compuesto A para estimar la DMT o la dosis recomendada para la fase II del Compuesto A. Un MRLB que utiliza AECCS (Babb, 1998; Neuenschwander 2008) ayuda a guiar las decisiones de aumento escalonado de la dosis del Compuesto A con las decisiones finales tomadas por un comité de revisión científica (SRC). La parte de expansión (Parte B) evalúa a la seguridad y eficacia del Compuesto A, administrado en o por debajo de la DMT en cohortes de expansión seleccionadas de hasta ~20 sujetos evaluables cada una, con el fin de definir aún más la DRF2. Se pueden seleccionar una o más pautas posológicas y/o subconjuntos de enfermedades para la expansión de cohortes. Las Partes A y B consistirán en 3 períodos: períodos de cribado, tratamiento y seguimiento (véase la FIG. 4).

40 Como se ha indicado, el período de cribado comienza 28 días antes de la primera dosis del Compuesto A. El sujeto y el personal administrativo firman y fechan el Documento de Consentimiento Informado (DCI) antes del inicio de cualquier otro procedimiento del estudio. Todas las pruebas y procedimientos de cribado se deben completar en el transcurso de los 28 días anteriores a la primera dosis del Compuesto A. Durante el período de tratamiento, se administra inicialmente el Compuesto A por vía oral una vez al día durante tres días consecutivos, seguido de cuatro días consecutivos sin fármaco cada semana (cronograma posológico de 3/7 días) en cada ciclo de 4 semanas. Los cronogramas posológicos alternativos (p. ej., 2 días sí/5 días no, cada semana) se examinan en función de la revisión de los datos de seguridad, FC, FD y eficacia disponibles por parte del SRC. En la Parte A, el intervalo para la evaluación de la toxicidad limitante de la dosis (TLD) es de 28 días (4 semanas) durante el Ciclo 1. En el período de seguimiento, todos los sujetos reciben un seguimiento durante 28 días (\pm 2 días) después de la última dosis del Compuesto A por seguridad. Los sujetos que interrumpen el tratamiento por razones distintas a la progresión de la enfermedad (o la recaída), inicio de una nueva terapia contra el cáncer o la retirada del consentimiento de todo el estudio, recibirán evaluaciones de la enfermedad de acuerdo con el cronograma de evaluación del tumor especificado hasta la progresión y/o el inicio de nuevas terapias sistémicas contra el cáncer. Tras la visita de seguimiento de seguridad, todos los sujetos reciben un seguimiento cada 3 meses subsiguientes (\pm 2 semanas) para el seguimiento de supervivencia hasta 2 años o hasta la muerte, pérdida durante el seguimiento o el final del ensayo, lo que se produzca en primer lugar.

60 En cuanto a la Parte A, aumento escalonado de la dosis, se incluye un mínimo de 3 sujetos en cada nivel de dosis. La dosis inicial del Compuesto A es de 15 mg. El MRLB con AECCS incorpora la información de seguridad previa disponible y actualiza los parámetros del modelo después de que cada nueva cohorte de sujetos complete el Ciclo 1. La decisión sobre la siguiente dosis la toma el SRC en función de un cálculo de la evaluación de riesgos utilizando el MRLB y la información sobre seguridad (es decir, datos de seguridad con TLD y sin TLD), FC, FD y eficacia. Además, se pueden utilizar datos no clínicos pertinentes (p. ej., estudios de toxicidad con BPL, farmacología *in vivo* a partir de modelos de xenoinjertos, etc.) en la evaluación. Los detalles de la metodología estadística se proporcionan en el Anexo H.

65 En todos los momentos de decisión, el MRLB permite alteraciones en los incrementos de dosis en función de las TLD

observadas; sin embargo, la dosis para la siguiente cohorte no supera un aumento del 100 % con respecto a la dosis anterior. La DMT es la dosis más alta que es poco probable (< 5 % de probabilidad posterior) que provoca TLD en ≥ 33 % de los sujetos tratados en el primer ciclo del Compuesto A. El SRC toma la decisión final con respecto a la dosis del Compuesto A para cada cohorte.

5 Durante el aumento escalonado de la dosis, una dosis del Compuesto A puede determinarse como la DMT y/o DRF2 tras cumplir las siguientes condiciones: se han tratado al menos seis sujetos evaluables con la dosis; la probabilidad posterior de toxicidad dirigida a la dosis supera el 60 % y es la más alta entre las dosis del aumento escalonado o se ha tratado un mínimo de 21 sujetos en el estudio; la dosis es la recomendada de acuerdo con el MRLB y está aprobada por el SRC.

10 El SRC incluye investigadores (y/o representantes designados), el médico del estudio del patrocinador, médico de seguridad, estadístico del estudio y director del estudio. Los asistentes especiales pueden incluir el experto en farmacocinética del estudio y científicos clínicos del estudio adicionales. El SRC puede consultar a otros expertos internos y externos, según sea necesario.

15 La decisión de evaluar sujetos adicionales dentro de una cohorte de dosis, una cohorte de dosis más alta, cohortes de dosis intermedias, incrementos de dosis menores, cronogramas posológicos alternativos (p. ej., 2 días sí/5 días no, cada semana), o declarar una DMT también será determinada por el SRC, en función de la evaluación del MRLB y su revisión de la información sobre seguridad disponible (es decir, datos con TLD y sin TLD), FC, FD y eficacia.

20 Después de administrar la primera dosis en cualquier cohorte durante el aumento escalonado de la dosis, se observan los sujetos de cada cohorte durante 28 días (Ciclo 1, intervalo de TLD) antes de que pueda comenzar la siguiente cohorte de dosis. No se incluye más de un sujeto al día en una cohorte de aumento escalonado de la dosis determinada. Se reemplazan los sujetos no evaluables para la TLD. Un sujeto evaluable para la TLD se define como aquel que: ha recibido al menos 10 de 12 dosis (≥ 80 % de la intensidad de la dosis total planificada) del Compuesto A durante el Ciclo 1 sin experimentar una TLD; o ha experimentado una TLD tras recibir al menos una dosis del Compuesto A.

25 30 No se permite el aumento escalonado de la dosis intrasujeto durante el período de evaluación de la TLD. En los Ciclos ≥ 3 , sin embargo, los sujetos sin evidencia de progresión de la enfermedad que estén tolerando su dosis asignada del Compuesto A pueden (a discreción del investigador y consultando al monitor médico del estudio) aumentar escalonadamente el nivel de dosis más alto que se haya demostrado que es tolerado adecuadamente por al menos una cohorte de sujetos en este estudio (es decir, si el riesgo de sobredosis es inferior al 25 % de acuerdo con la evaluación del MRLB).

35 40 En cuanto a la Parte B, la expansión de cohortes, una vez completado el aumento escalonado de la dosis (Parte A), las cohortes tumorales seleccionadas se incluyen en una fase de expansión (Parte B) con hasta aproximadamente veinte sujetos evaluables en cada una. La expansión puede producirse a la DMT y el cronograma establecido en la fase de aumento escalonado de la dosis, o a una dosis y un cronograma tolerables alternativos, basándose en la revisión de los datos de seguridad, FC, FD y eficacia disponibles de la Parte A. El SRC selecciona las dosis y los cronogramas de interés para la expansión de la cohorte. Se pueden seleccionar una o más pautas posológicas para la expansión de la cohorte. El SRC continúa revisando los datos de seguridad regularmente a lo largo del estudio y hace recomendaciones sobre la continuación del estudio y la modificación de la dosis, según corresponda.

45 50 En la Tabla 4, se muestra un cronograma de evaluaciones, y las evaluaciones se describen a continuación. Las variables de seguridad para este estudio incluyen acontecimientos adversos, variables de laboratorio clínico de seguridad, electrocardiogramas de 12 derivaciones, estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este, evaluaciones de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, exploraciones físicas, constantes vitales, exposición al tratamiento del estudio, evaluación de medicamentos concomitantes y pruebas de embarazo para mujeres en edad fértil. Se evalúa la eficacia de los sujetos tras cada 2 ciclos hasta el Ciclo 6, y posteriormente, cada 3 ciclos. Todos los sujetos que interrumpan el tratamiento por razones distintas a la progresión de la enfermedad, el inicio de una nueva terapia contra el cáncer o la retirada del consentimiento de todo el estudio recibirán un seguimiento hasta la progresión y/o el inicio de nuevas terapias sistémicas contra el cáncer.

55 60 Se extrae sangre en puntos de tiempo específicos para determinar los perfiles FC del Compuesto A y para evaluaciones FD exploratorias. Las biopsias de tumores por pares para el análisis de biomarcadores de la actividad del tratamiento son opcionales en la fase de aumento escalonado de la dosis, pero obligatorias durante la fase de expansión de la dosis.

65 El estudio se realiza de conformidad con el consejo internacional de armonización (ICH) de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano/Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requisitos reglamentarios aplicables.

El período de inclusión puede tardar unos 30 meses en completarse (12-18 meses de aumento escalonado de la dosis y 9-12 meses de expansión). Se espera que la finalización del tratamiento activo y el seguimiento posterior al

tratamiento duren de 4 a 28 meses más. Se espera que todo el estudio dure ~4 años.

El final del ensayo se define como la fecha de la última visita del último sujeto para completar el seguimiento posterior al tratamiento o la fecha de recepción del último punto de datos del último sujeto que se requiere para el análisis primario, secundario y/o exploratorio, como se especifica previamente en el protocolo, cualquiera que sea la fecha posterior.

Este ejemplo propone un estudio no enmascarado, multicéntrico, en el que se incluyen de aproximadamente 30 a 40 sujetos durante la Parte A (aumento escalonado de la dosis). Durante la Parte B (expansión de la dosis), se incluyen hasta 20 sujetos evaluables en cada una de las cohortes de expansión de dosis seleccionadas. La inclusión se produce en aproximadamente 4-6 sitios en Europa para la Parte A. La inclusión en la Parte B puede incluir sitios adicionales en Estados Unidos y Europa.

En cuanto a los criterios de inclusión, los sujetos deben cumplir los siguientes criterios para ser incluidos en el aumento escalonado de dosis (Parte A) de este estudio:

1. varones y mujeres ≥ 18 años de edad, en el momento de la firma del documento de consentimiento informado (DCI);

2. el sujeto debe comprender y firmar voluntariamente un DCI antes de realizarse cualquier evaluación/procedimiento relacionado con el estudio;

3. el sujeto está dispuesto y es capaz de cumplir con el cronograma de visitas del estudio y otros requisitos del protocolo;

4. los sujetos con confirmación histológica o citológica de tumores sólidos no resecables avanzados o LNHi (LDLBG e LNHi), incluidos aquellos que han progresado en (o no han podido tolerar debido a comorbilidades médicas o toxicidad inaceptable) la terapia convencional contra el cáncer o para quienes no hay otra terapia convencional aprobada existe;

5. debe haber al menos un sitio de enfermedad medible ($>1,5$ cm en el eje largo o $>1,0$ cm en el eje largo y corto) en sujetos con tumores sólidos y LNHi;

6. el sujeto da su consentimiento para las biopsias tumorales obligatorias (Cribado y Ciclo 1) de la Parte B. Las biopsias tumorales son opcionales en la Parte A;

7. escala de estado funcional ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*, Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este) de 0 o 1;

8. los sujetos deben tener los siguientes valores de laboratorio en el cribado: (a) Cifra Absoluta de Neutrófilos (CAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ sin apoyo del factor de crecimiento durante 7 días (14 días si el sujeto recibió pegfilgrastim); (b) Hemoglobina (Hgb) ≥ 9 g/dl (≥ 8 g/dl para sujetos con LNHi); (c) número de plaquetas (plt) $\geq 75 \times 10^9/l$ ($\geq 50 \times 10^9/l$ sin transfusión durante 7 días para sujetos con LNHi); (d) concentración sérica de potasio dentro del intervalo normal o corregible con suplementos; (e) AST/TGO sérica y ALT/GPT sérica en suero $\leq 3,0$ x límite superior de la normalidad (LSN) o $\leq 5,0$ x LSN si hay metástasis hepáticas; (f) bilirrubina sérica total $\leq 1,5$ x LSN o ≤ 2 x LSN si hay metástasis hepáticas; (g) creatinina sérica $\leq 1,5$ x LSN, o aclaramiento de creatinina medido en 24 horas ≥ 50 ml/min utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault; (h) los sujetos con metástasis hepáticas documentadas deben tener albúmina sérica ≥ 3 g/dl; y (i) IIN $< 1,5$ x LSN y PTT $< 1,5$ x LSN;

9. las Mujeres en Edad Fértil (MEF) deben: (A) bien comprometerse a una verdadera abstinencia del contacto heterosexual (que debe revisarse mensualmente y documentarse en la fuente) o aceptar el uso y ser capaz de cumplir con, al menos dos métodos anticonceptivos eficaces (anticonceptivos hormonales orales, inyectables o implantables; ligadura de trompas; dispositivo intrauterino; anticonceptivo de barrera con espermicida; o pareja vasectomizada), uno de los cuales debe ser de barrera, desde la firma del DCI, durante todo el estudio, y hasta 28 días o hasta 3 meses después de la última dosis del Compuesto A; y (B) tener dos pruebas de embarazo negativas verificadas por el investigador antes de comenzar con el Compuesto A: una prueba de embarazo en suero negativa (sensibilidad de al menos 25 mIU/ml) en el cribado; una prueba de embarazo en suero u orina negativa (a criterio del investigador) en el transcurso de las 72 horas anteriores al Día -1 del Ciclo 1 del tratamiento del estudio; (C) evitar la concepción durante 3 meses después de la última dosis del Compuesto A; (D) acceder a someterse a pruebas de embarazo continuas en el transcurso del estudio y tras finalizar el tratamiento del estudio. Esto se aplica incluso si el sujeto practica una verdadera abstinencia del contacto heterosexual; y

10. los varones deben practicar una verdadera abstinencia (que debe revisarse mensualmente) o aceptar el uso de un condón (se recomienda un condón de látex) durante el contacto sexual con una mujer embarazada o una MEF y evitarán la concepción a partir de la firma del DCI, mientras participaba en el estudio, durante las interrupciones de la dosis, y durante al menos 3 meses después de la suspensión del Compuesto A, incluso si se

ha sometido a una vasectomía exitosa.

- Una mujer en edad fértil es una mujer sexualmente madura que (1) no se ha sometido a una histerectomía (la extirpación quirúrgica del útero) ni a una ovariectomía bilateral (la extirpación quirúrgica de ambos ovarios) o (2) no ha sido posmenopáusica natural durante al menos 24 meses consecutivos (p. ej., ha tenido menstruación en cualquier momento durante los 24 meses consecutivos anteriores). La verdadera abstinencia es aceptable cuando concuerda con el estilo de vida preferido y habitual del sujeto. La abstinencia periódica (p. ej., los métodos del cronograma, ovulación, sintotérmicos, postovulación) y la marcha atrás no son métodos anticonceptivos aceptables.
- La presencia de cualquiera de los siguientes excluye a un sujeto de la inclusión: (1) el sujeto ha recibido terapia contra el cáncer (ya sea aprobada o en investigación) en el transcurso de ≤ 4 semanas o 5 semividas, lo que sea más corto, antes de la firma del DCI; (2) las toxicidades resultantes de terapias previas contra el cáncer sistémico deben haberse resuelto hasta \leq CTCAE del NCI de Grado 1 antes de comenzar el tratamiento con el Compuesto A. Neuropatía periférica \geq CTCAE del NCI de Grado 2; (3) el sujeto ha recibido un Trasplante de Células Madre Hematológicas (TCMH) autólogo ≤ 3 meses o TCMH alogénico ≤ 6 meses antes de comenzar el tratamiento con el Compuesto A: el período de exclusión de 6 meses para la recuperación de la toxicidad asociada al TCMH se aplica independientemente de si se realizó un trasplante autólogo o alogénico; (4) el sujeto se ha sometido a una cirugía mayor ≤ 4 semanas o a una cirugía menor ≤ 2 semanas antes de la firma del DCI o no se ha recuperado de la cirugía; (5) el sujeto ha completado cualquier tratamiento de radiación < 4 semanas antes de la firma del DCI; (6) el sujeto tiene diarrea persistente debido a un síndrome de malabsorción (tal como celiaquía o enfermedad inflamatoria intestinal) \geq CTCAE del NCI de Grado 2, a pesar del tratamiento médico, o cualquier otro trastorno GI significativo que pudiera afectar a la absorción del Compuesto A; (7) sujetos con úlceras sintomáticas o no controladas (gástricas o duodenales), particularmente aquellos con antecedentes de y/o riesgo de perforación y hemorragias del tracto GI; (8) metástasis del sistema nervioso central sintomáticas o inestables: los sujetos tratados recientemente con radiación de todo el cerebro o radiocirugía estereotáctica para metástasis del SNC deben haber completado la terapia al menos 4 semanas antes del Ciclo 1, Día 1 y tener una TC o RMN de seguimiento que demuestre metástasis estables o mejoría de las metástasis 4 semanas o más después de completar la radioterapia (esta última se obtendrá como parte de las evaluaciones de cribado); (9) tumores sólidos rápidamente proliferativos, de alto grado, (p. ej., cáncer de pulmón de microcítico, tumores de células germinales, neuroblastoma) con carga tumoral extensa (> 10 cm en la suma de los diámetros de las lesiones medibles) y LDH $>$ LSN; (10) pancreatitis aguda o crónica sintomática conocida; (11) deterioro de la función cardíaca o enfermedades cardíacas clínicamente significativas, incluidas cualquiera de las siguientes: FEVI < 45 % según lo determinado mediante ventriculografía nuclear (VRN) o ecocardiograma (ECG); bloqueo completo de rama izquierda o bifascicular; síndrome de QT largo congénito; arritmias ventriculares persistentes o clínicamente significativas, o fibrilación auricular; QTcF ≥ 470 ms en ECG de cribado (media de registros por triplicado); angina de pecho inestable o infarto de miocardio ≤ 6 meses antes de comenzar con el Compuesto A; otras enfermedades cardíacas clínicamente significativas, tales como insuficiencia cardíaca congestiva que requiere tratamiento o hipertensión no controlada (presión arterial $\geq 160/95$ mm Hg); (12) mujeres embarazadas o lactantes; (13) infección por VIH conocida; (14) infección crónica activa conocida por el virus de la hepatitis B o C (VHB, VHC): los sujetos que son seropositivos debido a la vacunación contra el VHB son idóneos; Los sujetos que no tienen una infección vírica activa y que están con profilaxis adecuada contra la reactivación del VHB son idóneos; se puede considerar la asignación para HCC con respecto al VHC; (15) tratamiento en curso con dosificación terapéutica, crónica, de anticoagulantes (p. ej., warfarina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores del factor Xa). Se permiten dosis bajas de heparina de bajo peso molecular para el mantenimiento del catéter; (16) antecedentes de segundos cánceres concurrentes que requieren tratamiento sistémico continuo; (17) sujetos con antecedentes de trastorno(s) cognitivo(s) clínicamente significativo(s) o trastorno(s) cognitivo(s) activo(s); (18) el sujeto tiene alguna afección médica significativa (p. ej., infección o enfermedad renal activa o no controlada), alteraciones de laboratorio o enfermedad psiquiátrica que impida la participación del sujeto (o comprometa el cumplimiento) en el estudio o ponga al sujeto en un riesgo inaceptable si participara en el estudio; (19) sujetos con antecedentes de trastorno(s) cognitivo(s) clínicamente significativo(s) o trastorno(s) cognitivo(s) activo(s); y (20) el sujeto tiene alguna afección que dificulte la interpretación de los datos del estudio.

En cuanto a los procedimientos, las preguntas relacionadas con el protocolo deben dirigirse al monitor médico o a la persona designada. En la Tabla 4, se describen los procedimientos realizados para cada sujeto incluido en el estudio:

Tabla 4. Acontecimientos																
Acontecimiento ^a	Cribado	Período de tratamiento													Período de seguimiento	
		Ciclo 1				Ciclos 2-4				Ciclos 5+		FdT	Seguridad ^b	Largo plazo		
		SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 1	SEMANA 3					
D -28 a -1	D 1	D 2	D 3	D 8	D 15	D 22	D 1	D 8	D 15	D 22	D 1	D 15	<28 D	28 D ± 2 D	cada 3 meses (±2)	
Entrada en el estudio																
Consentimiento informado y asesoramiento anticonceptivo	X															
Consentimiento informado para análisis exploratorios opcionales/muestreo FC	X															
Criterios de inclusión/exclusión	X															
Antecedentes médicos/oncológicos y terapias	X															
Demografía	X															
Registro de TIR	X	X											X			
Procedimientos, medicamentos previos/concomitantes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Fármaco de estudio																
Administración oral del Compuesto A según la dosificación asignada programada ^d		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Se proporciona/revisa la tarjeta de diario		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Evaluaciones de seguridad																
Evaluación de acontecimientos adversos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Altura	X															
Peso	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Constantes vitales	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Exploración física	X	X						X				X				
EF ECOG	X	X						X				X				

(continuación)

Tabla 4. Acontecimientos																
	Cribado	Período de tratamiento										Período de seguimiento				
		Ciclo 1				Ciclos 2-4				Ciclos 5+		FdT	Seguridad ^b	Largo plazo		
		SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 1	SEMANA 3					
ECG de 12 derivaciones (simple o triplicado) ^e	X >72 horas	X				X D 17 solo			X				X			
FEVI (ECG/VRN)	X							X C2 solo ±7 d					X C5 solo ±7 d		X ± 7 d	
Prueba de embarazo (solo MEF)	X	X						X					X			
Laboratorio de hematología	X D -14 a -1	X			X	X	X	X	X C2	X	X C2	X		X		
Laboratorio de química con análisis de LDH, ácido úrico	X D -14 a -1	X			X	X	X	X	X C2 solo	X	X C2 solo	X		X		
TP, IIN, TTP	X D -14 a -1	X			X	X	X	X	X C2 solo	X	X C2 solo	X		X		

(continuación)

Tabla 4. Acontecimientos															
	Cribado	Período de tratamiento										Período de seguimiento			
		Ciclo 1				Ciclos 2-4				Ciclos 5+		FdT	Seguridad ^b	Largo plazo	
		SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 1	SEMANA 3				
ECG de 12 derivaciones (simple o triplicado) ^e	X >72 horas	X				X D 17 solo		X			X		X		
Amilasa, lipasa, subconjuntos de linfocitos T (CD4+ y CD8+), TSH		X						X C2			X cada 3 ciclo C5,		X		
Análisis de orina	X D -14 a -1	X					X				X		X		
Evaluaciones FC y FD															
Sangre, FC		X	X			X D17-18									
LCR, PKf						X D17									
Sangre (total), farmacogenómica		X													
Sangre (total), Gen PAX para el ARN		X	X												
Biopsia del tumor ^g	X D -7 a -1					X D16 o D17									
Tejido tumoral de archivo (EPFF)		X													

(continuación)

Tabla 4. Acontecimientos															
	Cribado	Período de tratamiento										Período de seguimiento			
		Ciclo 1				Ciclos 2-4				Ciclos 5+		FdT	Seguridad ^b	Largo plazo	
		SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 1	SEMANA 3				
ECG de 12 derivaciones (simple o triplicado) ^e	X >72 horas	X				X D 17 solo			X				X		
Eficacia															
Evaluaciones de tumores sólidos/LNH: Generación de imágenes por TC/RMN ^h	X										X D28 ± 7 d; C2, C4	X D28 ± 7 d en C6, a continuación cada 3 ciclos: final del C9,	X		
específico de LNH: evaluación de la médula ósea si se sabe o se sospecha que la médula ósea está afectada	X ⁱ										X D28 ± 7 d en C2	X solo al confirmar RC	X		
específico de LNH: Exploración de TEP con FDG o TEP/CT (no se requiere si el tumor carece de FDG)	X											X cuando se			
Seguimiento adicional															
Terapias contra el cáncer de seguimiento														X	X
Seguimiento AAG														X	
Seguimiento de supervivencia															X

Tabla 4. Leyenda
<p>β-hCG = <i>beta human Chorionic Gonadotropin</i>, gonadotropina coriónica β humana; BMMC = <i>Bone Marrow Mononuclear Cells</i>; células mononucleares de médula ósea; C = ciclo; CK= <i>Creatine Kinase</i>, creatina cinasa; LCR = Líquido CefaloRraquídeo; TC= Tomografía Computarizada; D = día(s); ECG = EcoCardioGramma; ECOG = <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>, Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este; MEF = Mujeres en Edad Fértil; EPFF = Embebido en Parafina y Fijado en Formalina; fT4 = <i>free T4</i>, T4 libre; IIN = Índice Internacional Normalizado; TIR = Tecnología Interactiva de Respuesta; FEVI = Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo; m = mese(s); VRN = VentRiculografía Nuclear; FC = farmacocinética; TP = Tiempo de Protrombina; PTH= <i>ParaThyroid Hormone</i>, hormona paratiroidea; TTP = Tiempo de Tromboplastina Parcial; c = cada; TSH= <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>, hormona estimulante del tiroides; SEM(s) = semana.</p> <p>^aTodas las visitas/los procedimientos del estudio tienen un intervalo de ± 2 días, y todas las muestras de sangre de laboratorio se extraen antes de la dosis, a menos que se especifique lo contrario.</p> <p>^bEsta evaluación de seguimiento de seguridad puede realizarse por teléfono.</p> <p>^cSeguimiento de supervivencia durante hasta 2 años o hasta la muerte, pérdida durante el seguimiento o el final del ensayo, lo que se produzca en primer lugar. Se puede realizar mediante la revisión de registros (incluyendo los registros públicos) o el contacto telefónico con el sujeto, un familiar o el médico tratante.</p> <p>^dNo se muestran todos los días de dosificación del Compuesto A. El cronograma posológico es inicialmente de 3 días consecutivos y 4 días consecutivos de descanso cada semana (cronograma de 3/7 días). Se pueden implementar cronogramas posológicos alternativos según las decisiones del SRC.</p> <p>^eECG por triplicado de cribado realizado > 72 horas antes de la dosificación en el Día 1 para que los resultados de la lectura central estén disponibles para su revisión.</p> <p>^fOpcional para sujetos con una lesión del SNC primaria o metastásica y una derivación o reservorio colocado. El tiempo recomendado para las extracciones de LCR es de 4 horas (± 1 hora) después de la dosificación del Día 17 (o el día de la última dosis del Compuesto A en el Ciclo 1). Se permiten otras horas de extracción de LCR si la extracción del LCR se realiza en un día FC y coincide con uno de los horarios programados de extracción de sangre para FC: 1-8 horas después de la dosis.</p> <p>^gBiopsias de tumores por pares obligatorias para la Parte B y muy recomendadas para la Parte A. Biopsia de cribado obtenida una vez cumplidos todos los criterios de inclusión/exclusión. La biopsia del Ciclo 1 obtenida el Día 16 o 17 si se han administrado dos dosis consecutivas del Compuesto A.</p> <p>^hTodos los sujetos que interrumpan el tratamiento por razones distintas a la progresión de la enfermedad, inicio de nueva terapia contra el cáncer o la retirada del consentimiento de todo el estudio reciben seguimiento de acuerdo con el cronograma de evaluación del tumor especificado hasta la progresión o el inicio de nuevas terapias sistémicas contra el cáncer.</p> <p>ⁱPuede omitirse si los resultados son normales en la biopsia de médula ósea histórica más reciente del sujeto. Adicionalmente, se omite el análisis si se realizó un análisis previo en el plazo de los 90 días previos al Día 1 del Ciclo 1.</p>

- 5 Todas las visitas del estudio tienen un intervalo de ± 2 días a menos que se especifique lo contrario a continuación o en la Tabla de acontecimientos (véase la Tabla 4). Todas las muestras de sangre de laboratorio se extraen antes de la dosis, a menos que se especifique lo contrario (p. ej., muestras farmacocinéticas). Los procedimientos del estudio se registran en el documento fuente y en los Cuadernos de Recogida de Datos en soporte electrónico (CRDe). En caso de que los sujetos no pasen la evaluación, se documenta la información mínima en los CRDe, según las instrucciones de la base de datos.
- 10 Los análisis de laboratorio de seguridad se pueden realizar localmente. Los valores de laboratorio del cribado deben demostrar la idoneidad del sujeto, pero pueden repetirse dentro del intervalo de cribado, si fuera necesario. El DCI es administrado en la visita de cribado a todos los sujetos por el personal del estudio calificado. Debe ser firmado y fechado por el sujeto y el personal administrativo antes del inicio de cualquier otro procedimiento de estudio y su finalización documentada en los documentos fuente y en el CRDe. Todas las pruebas y los procedimientos de cribado
- 15 deben completarse en el plazo de los 28 días previos a la primera dosis del Compuesto A de acuerdo con el cronograma que se muestra en la Tabla 4.
- 20 Lo siguiente se realiza en el cribado, una vez obtenido el consentimiento informado: se evalúan los criterios de inclusión y exclusión en el cribado y se registran en los documentos fuente y en el CRDe; asesoramiento anticonceptivo; se recopilan los antecedentes médicos, oncológicos y quirúrgicos, y datos demográficos (incluyendo la fecha de

nacimiento de cada sujeto, el sexo, la raza y la etnia) durante la selección de acuerdo con las regulaciones locales. Los antecedentes oncológicos incluyen los antecedentes detallados del diagnóstico primario y la fecha, terapias y respuestas; se recopila información sobre medicamentos y procedimientos previos y concomitantes; registro en el sistema de tecnología interactiva de respuesta (TIR); control de acontecimientos adversos; medición de la altura y del peso; evaluación de las constantes vitales; exploración física (fuente documentada únicamente) y estado funcional ECOG; se realiza un ECG de 12 derivaciones por triplicado ≥ 72 horas antes de la primera dosis del Compuesto A con los resultados recibidos de la lectura central antes de la dosificación para cumplir con los criterios de idoneidad; evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI); pruebas de embarazo para todas las mujeres en edad fértil. Se expondrán los métodos anticonceptivos apropiados y los posibles riesgos de exposición fetal a los sujetos durante el cribado. Métodos anticonceptivos dobles (uno de los cuales debe ser un método de barrera) para las mujeres en edad fértil (p. ej., anticonceptivos hormonales orales inyectables o implantables; dispositivo intrauterino; anticonceptivo de barrera con espermicida; o pareja vasectomizada) y se debe usar un solo método anticonceptivo para los varones (preservativo) desde el momento en que se firma el DCI, a lo largo del estudio por parte de los sujetos, y durante 28 días después de la última dosis del Compuesto A. Esto está documentado en los documentos fuente; las pruebas de laboratorio clínico deben completarse dentro del plazo (véase la Tabla 2); Evaluaciones de eficacia/tumores.

Se forma a los profesionales de la salud calificados sobre los requisitos específicos para el asesoramiento anticonceptivo de los sujetos. Una vez formado, este personal de atención sanitaria asesorará a los sujetos antes de la administración del Compuesto A para garantizar que el sujeto haya cumplido con todos los requisitos, incluyendo el uso de anticonceptivos, y que comprende los riesgos asociados al Compuesto A.

Durante el período de tratamiento, todos los medicamentos y procedimientos concomitantes tomados o realizados a partir del momento en que el sujeto firma el DCI, a lo largo del estudio, y hasta 28 días después de la última dosis del Compuesto A se registran en los documentos de origen y en el CRDe.

Los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves (AAG) se registran desde el momento en que un sujeto firma el DCI hasta 28 días después de la última dosis del Compuesto A. Los sujetos que experimentan AA son controlados con las evaluaciones clínicas y pruebas de laboratorio pertinentes, según lo determinado por el investigador. Se hace todo lo posible por documentar las fechas de resolución de los AA en curso. Los AA se registran en la página de AA del CRDe y en los documentos fuente del sujeto. Siempre que sea posible, se obtienen fotografías de erupciones cutáneas, se anonimizan y se almacenan apropiadamente para su futura recuperación.

Se registra el peso del sujeto en el documento fuente y el CRDe en las visitas enumeradas en la Tabla 4. Las constantes vitales incluyen la temperatura corporal, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria, y se registrarán en el cribado y durante el estudio en diferentes puntos de tiempo para el control de seguridad, como se describe en la Tabla 4. Las mediciones registradas se recopilan en el documento de origen y el CRDe. Se realizará una exploración física completa y el Estado Funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (EF ECOG; véase el Anexo D) en las visitas enumeradas en la Tabla 4. Los resultados de ambos se registran en el documento fuente. Los resultados del EF ECOG también se recopilan en el CRDe. Los hallazgos de la exploración física se clasifican como normales o anormales. Si es anormal, en los documentos fuente se proporciona una descripción de la anomalía y la importancia clínica. Los cambios clínicamente significativos desde el momento basal se registran en la sección de AA del CRDe. Se registrarán electrocardiogramas (ECG) convencionales de 12 derivaciones por triplicado en las visitas enumeradas en la Tabla 4. Los ECG de 12 derivaciones (12 derivaciones a 25 mm/s de ritmo de informe, frecuencia ventricular, intervalo de RP, complejo QRS, intervalo QT e intervalo QTc) se realizan después de que el sujeto haya estado en posición supina durante al menos 5 minutos. Se realizan ECG por triplicado (tres registros en intervalos de 2 ± 1 minuto) en: (a) Cribado (b) Ciclo 1 (c) Día 1: antes de la dosis (en el transcurso de los 30 min previos a la dosificación) y 2 h (± 10 min) después de la dosis (d) Día 17: antes de la dosis (en el transcurso de los 30 min previos a la dosificación) y 2 h (± 10 min) después de la dosis (e) Ciclos 2 y superiores: Día 1: antes de la dosis (en el transcurso de los 30 min previos a la dosificación)

Se realizará un solo ECG en la visita de FdT. Para los cronogramas posológicos alternativos, los ECG del Día 17 del Ciclo 1 se realizarán el último día de dosificación del Compuesto A en el Ciclo 1. Los investigadores toman decisiones clínicas inmediatas en función de la interpretación de los resultados del ECG y proporcionan su evaluación global del ECG en el CRDe. Los cambios clínicamente significativos observados desde el momento basal se registrarán en la sección de AA del CRDe. Los resultados del ECG también se cargan en el laboratorio central de ECG para su análisis e interpretación definitivos. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), (ventriculografía nuclear [VRN] o ecocardiograma [ECG]) se realizan en el cribado en todos los sujetos. Se requieren evaluaciones de seguimiento como se indica en la Tabla 4. Las evaluaciones de seguimiento deben utilizar el mismo procedimiento utilizado en la evaluación de cribado. Una reducción clínicamente significativa se define como una reducción absoluta de ≥ 20 % en la FEVI o una caída por debajo del 45 %.

Una mujer en edad fértil (MEF) se define como una mujer sexualmente madura que: (a) no se ha sometido a una histerectomía u ooforectomía bilateral, y (b) no está posmenopáusica natural (la amenorrea tras la terapia contra el cáncer no descarta la posibilidad de tener hijos) durante al menos 24 meses consecutivos (p. ej., ha tenido menstruación en cualquier momento en los 24 meses consecutivos anteriores).

El investigador clasifica a un sujeto mujer como MEF de acuerdo con esta definición. No se requieren pruebas de embarazo para los sujetos que no son MEF, pero la justificación debe registrarse en el CRDe y el documento fuente. Las pruebas de embarazo son realizadas por el laboratorio local.

5 Los resultados de las pruebas de embarazo se registran en el documento fuente y en el CRDe. Para una MEF, la prueba de embarazo se realiza en las visitas (véase también la Tabla 4): (a) se obtiene una prueba de embarazo en suero con una sensibilidad de al menos 25 mIU/ml en el cribado y una prueba de embarazo en suero u orina (según el criterio del investigador) en el transcurso de las 72 horas previas al Día -1 del Ciclo 1 del tratamiento del estudio. El sujeto no puede recibir el Compuesto A hasta que el investigador haya verificado que las 2 pruebas de detección de embarazo son negativas. (b) Se realiza una prueba de embarazo en suero u orina (según el criterio del investigador y la sensibilidad mínima de la prueba [25 mIU/ml]) en el transcurso de las 72 horas previas al Día 1 de cada ciclo y en la visita de Final del Tratamiento (FdT). El sujeto no puede recibir el Compuesto A hasta que el investigador haya verificado que la prueba de detección de embarazo es negativa. (c) Una MEF o un sujeto varón cuya pareja es una MEF debe evitar actividades que puedan conducir a la concepción durante los 3 meses posteriores a la última dosis del Compuesto A.

20 Las siguientes evaluaciones de laboratorio se realizan en la visita de cribado y durante el estudio en los puntos de tiempo que se describen en la Tabla 4. Todas las muestras se extraen antes de la dosis a menos que se especifique lo contrario. Las evaluaciones de laboratorio se registran en el documento fuente y el CRDe, y son las siguientes: (a) Hematología: hemograma completo incluyendo hemoglobina, hematocrito, número de GB con diferencial absoluto (incluyendo el número de blastocitos) y el número de plaquetas. (b) Química sérica: albúmina, proteína total, bicarbonato o CO_2 , magnesio, fósforo, calcio, creatinina, urea/NUS, glucosa (en ayunas ≥ 4 h), potasio, sodio, cloruro, bilirrubina total (fraccionada si está fuera del intervalo normal), fosfatasa alcalina, AST o transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) sérica, ALT o glutamato-piruvato-transaminasa (GPT) sérica, LDH y ácido úrico; hemoglobina A1c basal en caso de que la hiperglucemia sea significativa en función de otros inhibidores de BET en el ambulatorio. (c) Química especial: amilasa, lipasa, subconjuntos de linfocitos T (CD4+ y CD8+), hormona estimulante del tiroides (TSH); si hay reflejo anormal a T4 libre). (d) Coagulación: TP, IIN y PTT (e) Análisis de orina: tiras reactivas: microscopía en el caso de que haya sangre o proteína (1+ o mayor); extracción de 24 horas para el aclaramiento de creatinina y la cuantificación de proteínas en caso de 2+ o más proteínas; (e) se requiere la determinación del aclaramiento de creatinina en el cribado para cumplir con los criterios de inclusión.

35 Se realiza una evaluación de FdT (véase la Tabla 4 para los procedimientos) para los sujetos que se retiran del tratamiento por cualquier motivo lo antes posible (≤ 28 días) una vez tomada la decisión de suspender el tratamiento de forma permanente. Se realiza un seguimiento de todos los sujetos durante 28 días después de la última dosis del Compuesto A para informar sobre AA e información sobre la medicación concomitante. El contacto de seguimiento de seguridad de 28 días (± 2 días) puede ser por teléfono. Además, se notifican todos los AAG comunicados al investigador en cualquier momento posterior que se sospeche que estén relacionados con el Compuesto A. Tras la visita de seguimiento de seguridad, todos los sujetos reciben un seguimiento cada 3 meses subsiguientes (± 2 semanas) para el seguimiento de supervivencia durante hasta 2 años o hasta la muerte, pérdida durante el seguimiento o el final del ensayo, lo que se produzca en primer lugar. Las nuevas terapias para enfermedades deben recopilarse al mismo tiempo. El seguimiento de supervivencia se puede realizar mediante la revisión de registros (incluyendo los registros públicos) y/o contacto telefónico con el sujeto, la familia o el médico tratante del sujeto.

45 En cuanto a la evaluación de la eficacia, las evaluaciones del tumor se realizan en el cribado e incluyen TC del tórax, abdomen y pelvis, y una exploración cerebral (TC o RMN) para sujetos en el que se sepa o se sospeche alguna alteración cerebral. Tras el cribado, se realizan evaluaciones radiológicas del tumor al final (Día 28 ± 7 días) de los Ciclos 2, 4 y 6, y luego cada tres ciclos a partir de entonces, usando las mismas modalidades de TC/RMN que se usan en el cribado. No es necesario obtener una exploración de FdT si la exploración anterior se realizó en el plazo de los 28 días. Adicionalmente, para los sujetos con LNH, se realizará una exploración de cribado con TEP con FDG o TEP con FDG/TC a menos que se sepa que los tumores no tienen avidéz por la FDG. Se obtendrá una exploración posterior para confirmar una RC. Para los sujetos con LNH con alteración conocida o sospechada de la médula ósea, se realizará una evaluación de la médula ósea con inmunofenotipado de flujo en el cribado, tras dos ciclos (final del Ciclo 2), y para confirmar una respuesta completa (RC).

55 Todos los sujetos que interrumpan el tratamiento por razones distintas a la progresión de la enfermedad, inicio de nueva terapia contra el cáncer o la retirada del consentimiento de todo el estudio reciben seguimiento de acuerdo con el cronograma de evaluación del tumor especificado hasta la progresión o el inicio de nuevas terapias sistémicas contra el cáncer. La respuesta del tumor en cada evaluación posterior al cribado es determinada por el investigador, basándose en los Criterios de Evaluación de la Respuesta en los Tumores Sólidos (RECIST) v 1.1 como se describe en el Anexo B para tumores sólidos y los Criterios de Respuesta Revisados para el Linfoma Maligno como se describe en el Anexo C para el LNH.

65 A continuación, se describen las evaluaciones FC. Para la evaluación FC del Compuesto A en plasma, se extraen muestras de sangre de todos los sujetos en los puntos de tiempo enumerados en la Tabla 5. El tiempo real de cada extracción de muestras se registra en los documentos fuente y en los cuadernos de recogida de datos en soporte

electrónico (CRDe). Una muestra FC basal puede incluir una extracción en el Día 1 en la Parte B.

Tiempo en horas relativo a la dosis del Compuesto A	Intervalo de extracción	Parte a, Ciclo 1 Días 1 y 17 ^a	Parte B, Ciclo 1 Día 17 ^a
0	En los 30 min previos	X	X
0,5	± 5 min	X	X
1	± 5 min	X	X
1,5	± 5 min	X	X
2	± 5 min	X	X
3	± 10 min	X	X
4	± 10 min	X	X
6	± 10 min	X	X
8	± 10 min	X	X
24	± 1 hora	X (antes de la dosificación del Día 2)	X (Día 18)

^aPara los cronogramas posológicos alternativos, las extracciones de sangre del Día 17 para las muestras FC se realizan el último día de dosificación del Ciclo 1 en los mismos puntos de tiempo que se muestran.

5 Se puede realizar un análisis exploratorio de las concentraciones de Compuesto A en LCR para sujetos que tienen una lesión del SNC primaria o metastásica con una derivación o reservorio colocado y que den su consentimiento para la extracción opcional. El tiempo recomendado para las extracciones de LCR puede incluir una muestra antes de la exposición, a continuación, 4 h (±1 h) después de la dosificación del Día 17 (o el último día de dosificación del Compuesto A en el Ciclo 1 si se implementan cronogramas posológicos alternativos). Se permiten otros momentos de extracción de LCR siempre que el momento de extracción de LCR sea en un día FC y coincida con uno de los momentos programados de extracción de sangre FC entre 1 y 8 horas después de la dosis (véase la Tabla 4). El patrocinador puede realizar análisis adicionales en las muestras FC para hacer un seguimiento de la seguridad del tratamiento del estudio o para comprender mejor la progresión de la enfermedad o la respuesta de la enfermedad al tratamiento del estudio. La extracción de muestras, la manipulación y el procesamiento siguen las instrucciones convencionales de buenas prácticas de laboratorio.

10 En cuanto a los biomarcadores, la farmacodinámica y la farmacogenómica, se recupera tumor de archivo, en forma de bloques embebidos en parafina y fijados en formalina (EPFF) o cortes montados (se recomiendan 15 portaobjetos), una vez que los sujetos idóneos se incluyen en el sistema de TIR a menos que el patrocinador otorgue una exención de caso único. Para las muestras de sangre farmacogenómicas, se extrae una muestra de sangre total una vez que los sujetos idóneos se incluyen en el sistema de TIR para la evaluación de posibles marcadores farmacogenómicos de seguridad, actividad o exposición del Compuesto A. Véase el Manual de laboratorio y el Anexo G para obtener información sobre las instrucciones de extracción, manipulación y procesamiento de muestras.

15 Se proporcionan los cronogramas para biomarcadores farmacodinámicos y predictivos: (a) sangre total para estudios de biomarcadores FD: Ciclo 1, Día 1: antes de la dosis (≤ 3 h), y 2, 4, 8, (cada ±15 min) y 24 h (±1 h) después de la dosis del Compuesto A; (b) Tejido tumoral para estudios de biomarcadores FD: Cribado: Día -7 a -1 (una vez cumplidos todos los criterios de inclusión y exclusión); Ciclo 1, Día 16 o 17: 2 h (±1 h) después de la dosis del Compuesto A; y opcionalmente, en cualquier otro momento hasta la visita de FdT.

20 El patrocinador puede realizar análisis adicionales en las muestras FD para hacer un seguimiento de la seguridad del tratamiento del estudio o para comprender mejor la progresión de la enfermedad o la respuesta de la enfermedad al tratamiento del estudio.

25 Las biopsias tumorales son obligatorias en la Parte B y opcionales (pero recomendadas) en la Parte A. La biopsia se obtiene bien por escisión del tumor (preferentemente) o por aguja central (se recomiendan cuatro pasadas) en el cribado y en el Ciclo 1 el Día 16 o 17. La aspiración con aguja fina no es suficiente como fuente de material de biopsia tumoral. Las muestras se pueden procesar recién congeladas embebidas en parafina (EPFF). De manera óptima, las muestras de tejido tumoral se obtienen del mismo sitio del tumor. Si el Compuesto A se ha interrumpido antes de completarse la dosis del Día 16 o 17 del Ciclo 1, se recomienda diferir la biopsia del tumor hasta después de haberse administrado al menos dos dosis consecutivas. Adicionalmente, se puede obtener una biopsia tumoral opcional tanto en la Parte A como en la Parte B, durante los ciclos de tratamiento posteriores o tras la suspensión del tratamiento (en cualquier momento durante el período de seguimiento de 28 días) para dilucidar los efectos del tratamiento a largo plazo o los mecanismos de resistencia, respectivamente. Véase el Manual de laboratorio y el Anexo G para obtener información sobre las instrucciones de extracción, manipulación y procesamiento de muestras.

45

El(los) Producto(s) en investigación es el Compuesto A, que tiene un peso molecular de 464 g/mol. El producto farmacéutico clínico de Compuesto A se proporciona en forma de una formulación. El producto farmacéutico clínico de Compuesto A debe almacenarse como se indica en la etiqueta del envase.

5 El Compuesto A se administra una vez al día por la mañana con el estómago vacío (es decir, ≥ 1 h antes del desayuno) con al menos 240 ml de agua después de un ayuno nocturno de ≥ 6 h en las Partes A y B. Los sujetos deben abstenerse de comer o tomar otros medicamentos durante ≥ 1 hora después de cada dosis. Los sujetos administrarán el Compuesto A a partir del Día 1 durante 3 días consecutivos, seguido de cuatro días consecutivos sin el fármaco cada semana (cronograma posológico de 3/7 días) en cada ciclo de 4 semanas. Se pueden implementar cronogramas
10 posológicos alternativos en función de la revisión de la seguridad clínica y los datos de laboratorio por parte del SRC.

En los días de estudio que requieren evaluaciones FC, el Compuesto A se administra en el ambulatorio una vez completada cualquier evaluación previa a la dosis. En todos los demás días de estudio, los sujetos se autoadministrarán sus dosis asignadas en casa y registrarán las horas de la dosificación en la tarjeta del diario del estudio.
15

El tratamiento del estudio puede suspenderse si hay evidencia de progresión clínicamente significativa de la enfermedad, toxicidad inaceptable o decisión del médico/sujeto de retirarse. Los sujetos pueden seguir recibiendo el fármaco del estudio más allá de la progresión de la enfermedad a discreción del investigador en consulta con el monitor
20 médico del patrocinador.

A los efectos de las decisiones del aumento escalonado de la dosis, se incluyen al menos tres sujetos en cohortes sucesivas. La primera cohorte se trata con la dosis inicial de 15 mg. Los sujetos deben completar un mínimo de un ciclo de tratamiento con la evaluación mínima de seguridad y exposición al fármaco o haber tenido una TLD en el primer ciclo de tratamiento para ser considerados evaluables para las decisiones de aumento escalonado de la dosis.
25 Las decisiones de aumento escalonado de la dosis se producirán cuando la cohorte de sujetos haya cumplido estos criterios. Las decisiones de aumento escalonado de la dosis serán tomadas por el SRC. Las decisiones se basarán en una síntesis de todos los datos relevantes disponibles de todos los niveles de dosis evaluados en el estudio en curso, incluyendo la información de seguridad, las TLD, todos los datos de toxicidad según los CTCAE de Grado ≥ 2 relacionados con el tratamiento durante el Ciclo 1 y los datos FC de sujetos evaluables. Los datos FC de los sujetos estarán disponibles de forma continua durante todo el estudio y la dosificación se adaptará consecuentemente. La dosis recomendada para la próxima cohorte de sujetos se guiará por el principio del MRLB con AECCS.
30

La metodología bayesiana adaptativa proporciona una estimación de los niveles de dosis del Compuesto A que no superan la DMT e incorpora toda la información de TLD a todos los niveles de dosis para esta estimación. En general, la siguiente dosis recomendada tendrá la mayor probabilidad de que la tasa de TLD caiga en el intervalo diana (16 %-33 %) y siempre satisfará el principio del AECCS. En todos los casos, la dosis recomendada para la siguiente cohorte no superará un aumento del 100 % con respecto a la dosis anterior. El SRC puede recomendar aumentos menores de la dosis tras considerar todos los datos clínicos disponibles.
35

El procedimiento para la acumulación de sujetos en cada cohorte de dosis y las disposiciones para las decisiones de aumento escalonado/disminución escalonada de la dosis para el estudio son los siguientes: (1) para limitar el número de sujetos tratados con una dosis subterapéutica, este estudio comenzará evaluando el Compuesto A en cohortes de al menos 3 sujetos evaluables a cada nivel de dosis. Inicialmente, los incrementos de dosificación entre cohortes serán del 100 %. Cuando 2 sujetos (que pueden estar en diferentes cohortes) han experimentado una toxicidad relacionada con el tratamiento de los CTCAE del NCI de Grado 2, o un solo sujeto experimenta una TLD o toxicidad de Grado ≥ 3 , el tamaño de la cohorte se puede aumentar a al menos 6 sujetos evaluables para las cohortes actuales y subsiguientes. El aumento en la dosis del Compuesto A será ≤ 50 % para cada cohorte de aumento escalonado de la dosis subsiguiente; (2) Tras completarse el Ciclo 1 para todos los sujetos evaluables en una cohorte, se utilizará el MRLB de dos parámetros con el principio del AECCS para hacer recomendaciones al SRC para el siguiente nivel de dosis con las siguientes excepciones: Si los 2 primeros sujetos de una cohorte experimentan TLD, no se incluirán sujetos adicionales en esa cohorte hasta que el modelo bayesiano se haya actualizado con esta nueva información. Análogamente, el modelo se volverá a evaluar si 2 sujetos de una cohorte experimentan TLD antes de la inclusión de cualquier sujeto adicional; Si se ha tomado la decisión de aumentar escalonadamente hasta un nivel de dosis superior, pero uno o más sujetos adicionales tratados con los niveles de dosis anteriores (véase el número 4 a continuación) experimentan una TLD en el Ciclo 1, entonces, el MRLB se actualizará antes de incluir cualquier sujeto adicional en el nivel de dosis actual (más alto); y (3) tras cada cohorte, el SRC se reunirá y revisará los datos de la evaluación del MRLB y la información de seguridad (es decir, datos TLD y no TLD), FC, FD y eficacia disponible. Las decisiones finales sobre el aumento escalonado de la dosis serán tomadas por el SRC.
40
45
50
55
60

Tras repetir las etapas anteriores, una dosis del Compuesto A puede determinarse como la DMT y/o DRF2 tras cumplir las siguientes condiciones: se han tratado al menos seis sujetos evaluables con la dosis; la probabilidad posterior de toxicidad dirigida a la dosis supera el 60 % y es la más alta entre las dosis del aumento escalonado o se ha tratado un mínimo de 21 sujetos en el estudio; y la dosis es la recomendada de acuerdo con el MRLB y está aprobada por el SRC.
65

A discreción del SRC para comprender mejor la seguridad, tolerabilidad y FC del Compuesto A, se pueden incluir cohortes adicionales de sujetos a niveles de dosis anteriores o a niveles de dosis intermedios antes o mientras se procede con un aumento escalonado adicional de la dosis.

5 En el presente documento, se describen niveles de dosis provisionales que se asignarán a cohortes separadas de sujetos. Sin embargo, las decisiones sobre las dosis durante el aumento escalonado no se limitan a estas dosis. Basándose en la recomendación del MRLB con respecto a la dosis más alta que no se puede superar en ningún punto de decisión durante la aumento escalonado y el aumento máximo de dosis permitido por el protocolo, se pueden administrar dosis intermedias a nuevas cohortes de sujetos posteriores. La decisión de evaluar sujetos adicionales dentro de una cohorte de dosis, una cohorte de dosis más alta, cohortes de dosis intermedias, incrementos de dosis menores, cronogramas posológicos alternativos o declarar una DMT también será determinada por el SRC, basándose en su revisión de los datos de seguridad clínicos y de laboratorio.

15 Todos los sujetos que reciban al menos una dosis del Compuesto A serán evaluables en cuanto a la seguridad. Después de administrar la primera dosis en cualquier cohorte durante el aumento escalonado de la dosis, se observan los sujetos de cada cohorte durante 28 días (Ciclo 1, intervalo de TLD) antes de que pueda comenzar la siguiente cohorte de dosis. No se incluirá más de un sujeto al día en una cohorte de aumento escalonado de la dosis determinada. Un sujeto evaluable para la TLD se define como aquel que: ha recibido al menos 10 de 12 dosis (o $\geq 80\%$ de la intensidad de la dosis total planificada) del Compuesto A durante el Ciclo 1 sin experimentar una TLD; o ha experimentado una TLD tras recibir al menos una dosis del Compuesto A.

20 Se reemplazan los sujetos no evaluables para la TLD. Se pueden incluir sujetos adicionales dentro de cualquier cohorte de dosis a discreción del SRC. No se permitirá el aumento escalonado de la dosis intrasujeto durante el período de evaluación de la TLD. La DMT se define como la dosis más alta que hace que $\leq 33\%$ de los sujetos experimenten TLD durante su primer ciclo de tratamiento. La estimación de la DMT se describe en el presente documento. Se puede evaluar una cohorte de dosis variable (p. ej., dosificación menos frecuente) para determinar con precisión la DMT a discreción del SRC.

30 Durante el aumento escalonado de la dosis, el período de evaluación de la TLD es el Ciclo 1 (28 días). Se utilizan los Criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), versión 4.03, como guía para la clasificación de la intensidad de los acontecimientos adversos. Una TLD se define como cualquiera de las siguientes toxicidades que se producen dentro de la evaluación de la TLD a menos que se pueda determinar claramente que el acontecimiento no está relacionado con el Compuesto A. Las toxicidades limitantes de la dosis son: (1) cualquier toxicidad no hematológica de Grado 4 de cualquier duración; (2) cualquier toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 A EXCEPCIÓN de: (a) Diarrea de Grado 3, náuseas o vómitos de ≤ 3 días de duración (con el tratamiento médico óptimo). (b) Erupción de Grado 3 de tipo acneiforme, pustular o maculopapular que se resuelve a Grado ≤ 2 en el plazo de los 7 días posteriores a la interrupción del fármaco del estudio y no recurre al mismo nivel con la reanudación del fármaco del estudio a la misma dosis (con el tratamiento médico óptimo). (c) Fatiga de Grado 3 que se resuelve a Grado ≤ 2 en el plazo de los 7 días posteriores a la interrupción del fármaco del estudio y no recurre al mismo nivel con la reanudación del fármaco del estudio a la misma dosis (con el tratamiento médico óptimo); (3) las siguientes toxicidades hematológicas: neutropenia febril; neutropenia de Grado 4 que dure > 7 días; trombocitopenia de Grado 4 que dure > 7 días, trombocitopenia de Grado ≥ 3 con hemorragia clínicamente significativa; (4) Cualquier AA, a menos que se determine claramente que no está relacionado con el fármaco, que requiere una reducción del nivel de dosis durante el Ciclo 1; y (5) posiblemente una hiperglucemia sostenida de Grado 3 (x2 con al menos 24 horas de diferencia) o hiperglucemia sintomática en ayunas de Grado 3 o superior.

50 Los cambios de laboratorio aislados sin signos o síntomas clínicos asociados (p. ej., hipomagnesemia, hipermagnesemia, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, aumento o disminución del número de linfocitos) pueden no incluirse en esta definición. Estos hallazgos son expuestos y revisados por el SRC.

Los criterios para el aumento escalonado de la dosis en la próxima cohorte de sujetos se evalúan de la siguiente manera. Las cohortes consisten en al menos tres sujetos evaluables. El SRC toma todas las decisiones finales de aumento escalonado de la dosis. Los criterios de decisión para el aumento escalonado de la dosis son: (1) si no más de 0 de tres o 1 de 6 sujetos evaluables experimentan TLD en el intervalo de TLD de una cohorte de dosis, se puede producir un aumento escalonado de la dosis a la siguiente cohorte de dosis más alta. Se incluyen sujetos adicionales para expandir la cohorte a 6 sujetos evaluables si menos de 6 sujetos son evaluables cuando se observa la TLD; (2) Si dos o más de hasta 6 sujetos evaluables experimentan una TLD en el intervalo de TLD de una cohorte de dosis, cualquier nuevo reclutamiento cesa y esta dosis se define como DNT; y (3) el SRC determina si se incluyen sujetos adicionales en cohortes de dosis más bajas para tener 6 sujetos evaluables a fin de definir la DMT, o si se explora una cohorte de dosis intermedia o un cronograma alternativo en hasta 6 sujetos recién incluidos.

65 El número de cohortes depende de la incidencia de la TLD. Un sujeto puede experimentar más de una TLD. Las decisiones de aumento escalonado de la dosis se basan en la cantidad de sujetos que experimentan acontecimientos de TLD.

Durante la Parte A, las reglas de detención del aumento escalonado de la dosis se describen en el presente

documento. Se permiten reducciones de dosis en cualquier ciclo, incluyendo el Ciclo 1. Las reducciones de dosis que se producen en el Ciclo 1 durante el aumento escalonado de la dosis constituirán la TLD como se describe, pero se permite que los sujetos continúen con el Compuesto A a una dosis reducida. Cuando se indica una reducción de la dosis, se seleccionará la siguiente cohorte de dosis más baja o un cronograma posológico menos frecuente. Se permiten dos reducciones de dosis. Una vez que se ha reducido la dosis, se puede aumentar escalonadamente cuando la toxicidad alcance el Grado ≤ 1 . Si la toxicidad reaparece con la dosis más alta, la dosis se reduce por segunda vez, pero entonces no se permite un nuevo aumento escalonado. Si algún sujeto sigue experimentando una toxicidad inaceptable tras dos reducciones de la dosis (una para la dosis inicial), el Compuesto A se suspende de manera permanente. No se permite el aumento escalonado de la dosis intrasujeto durante el período de evaluación de la TLD.

También en cuanto a la reducción de la dosis, cualquier AA que cumpla con la definición de TLD requiere la interrupción de la dosis. Las dosis deben retrasarse si cualquier toxicidad de Grado ≥ 2 no se resuelve a Grado ≤ 1 en el momento de la siguiente dosis. La toxicidad de Grado ≥ 3 o la toxicidad crónica de Grado 2 pueden justificar una reducción de la dosis del Compuesto A. Dichos casos deben analizarse con el patrocinador (monitor médico y médico del estudio) antes de realizarse cambios en la dosificación.

Además, con respecto a los criterios para el aumento de la dosis, en la Parte A (fase de aumento escalonado), en el Ciclo 1, no se permite el aumento escalonado de la dosis intrasujeto más allá de las dosis inicialmente asignadas a un sujeto. Aquellos que sigan tomando el Compuesto A más allá del Ciclo 2 pueden, tras la aprobación por parte del SRC, aumentar la dosis siempre que se haya demostrado que la dosis alternativa es bien tolerada por al menos una cohorte de sujetos de este estudio (es decir, el riesgo de sobredosis es inferior al 25 % según la evaluación del MRLB). En caso de aumento escalonado de la dosis intrasujeto y con el consentimiento del sujeto (opcional), se extrae sangre para las evaluaciones FC siguiendo el programa de FC del Día 1 del Ciclo 1 para la Parte A. El muestreo FC se realiza tras al menos 2 dosis del Compuesto A a la dosis más alta para evaluar la FC del Compuesto A intrasujeto. En la Parte B (fase de expansión), no se permite el aumento escalonado de la dosis más allá de la DMT.

El tratamiento puede interrumpirse hasta cuatro semanas hasta que la toxicidad (excluyendo la alopecia) alcance el Grado ≤ 1 o los niveles basales. El tratamiento puede reiniciarse con la misma dosis o con una dosis reducida, a discreción del investigador o como se describe en el presente documento. Cualquiera de dichas interrupciones del tratamiento debe analizarse con el monitor médico del patrocinador.

En el período de evaluación de TLD de la fase de aumento escalonado de dosis, una interrupción del tratamiento con >2 dosis perdidas del Compuesto A por razones distintas a la TLD hará que un sujeto no sea evaluable para la TLD y requerirá el reemplazo de ese sujeto en la cohorte de dosificación. Cualquiera de dichas interrupciones del tratamiento debe analizarse con el monitor del estudio del patrocinador.

Con respecto al abordaje de los acontecimientos adversos seleccionados tales como la neutropenia, trombocitopenia y anemia, factores de crecimiento hematopoyético u otro apoyo hematológico, tal como la eritropoyetina, darbepoetina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor*), las transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas están permitidas en el estudio con fines terapéuticos. El uso terapéutico de G-CSF está permitido en cualquier momento para sujetos que experimenten neutropenia de Grado 3/4 o neutropenia febril de cualquier Grado. El uso profiláctico de los factores de crecimiento de granulocitos (o granulocitos y macrófagos) no está permitido durante el Ciclo 1. Los sujetos con neutropenia de Grado 3 o 4 deben ser controlados frecuentemente con pruebas de laboratorio hasta que pase a Grado ≤ 1 . Se debe considerar la profilaxis antimicrobiana, antimicótica y antivírica. Para el dolor, el dolor del tumor o el dolor inducido por el tratamiento se puede controlar con analgésicos opioides y relacionados con los opioides, tales como codeína, meperidina, propoxifeno o morfina, administrados a discreción del médico y según lo dicte la necesidad médica. Se ha de considerar el riesgo de hemorragia, especialmente en el contexto de la trombocitopenia, antes del uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y aspirina.

A efectos gastrointestinales, se recomiendan agentes de recubrimiento de la mucosa para la protección de la mucosa esofágica/gástrica a discreción del investigador, así como para el control de los sujetos en busca de hemorragia gastrointestinal. Se alienta a los sujetos a que informen de todos los episodios de malestar o de dolor GI, pérdida del apetito o sangre en las heces. Se recomienda que los sujetos que experimenten diarrea sean tratados de acuerdo con las pautas proporcionadas en la FIG. 7. Se debe iniciar la medicación antidiarreica, tal como la loperamida, al aparecer la diarrea de Grado 1-2. Se pueden administrar medicamentos antidiarreicos como profilaxis y para el tratamiento de la diarrea. La deshidratación y los trastornos electrolíticos deben corregirse rápidamente. Se deberían considerar las medidas generales para mejorar la diarrea, tales como una dieta baja en fibra y una mayor ingesta de líquidos.

No se observaron cambios en la glucosa en sangre en los estudios de toxicología no clínicos con el Compuesto A. Los datos clínicos preliminares de un nuevo inhibidor de BET en investigación, OTX015, sin embargo, informaron que siete de treinta y siete pacientes con neoplasias malignas hematológicas no leucémicas experimentaron hiperglucemia de Grado 1-2, y 1 paciente experimentó hiperglucemia de Grado 3. Thieblemont, 2014. Se desconoce si se puede observar hiperglucemia con el Compuesto A, y en el Anexo E se proporcionan pautas generales para el tratamiento

de una posible hiperglucemia.

La sobredosis, como se define para este protocolo, se refiere únicamente a la dosificación del Compuesto A. Según la dosis, una sobredosis se define como la siguiente cantidad sobre la dosis especificada en el protocolo del Compuesto A asignada a un sujeto determinado, independientemente de cualquier acontecimiento adverso o secuela asociada: v.o. cualquier cantidad por encima de la dosis especificada en el protocolo.

Según el cronograma o la frecuencia, una sobredosis se define como algo más frecuente que el cronograma o la frecuencia requeridos por el protocolo. Los datos completos sobre la administración de fármacos, incluyendo cualquier sobredosis, independientemente de si la sobredosis fue accidental o intencionada, deben informarse en el cuaderno de recogida de datos.

En cuanto al método de asignación del tratamiento, los sujetos idóneos se incluirán secuencialmente en la Parte A (aumento escalonado de la dosis). La inclusión en la Parte B (expansión de dosis) se estratificará por cohorte de enfermedad y cronograma posológico, según sea aplicable. Se utilizará un sistema de tecnología interactiva de respuesta (TIR) para rastrear las asignaciones de los sujetos a los niveles de dosis en la Parte A y las cohortes de tumores en la Parte B.

La(s) etiqueta(s) del Compuesto A incluye(n) el nombre del patrocinador, la dirección y el número de teléfono, el número de protocolo, el Compuesto A, la forma de dosificación y la concentración (cuando corresponda), la cantidad de Compuesto A por recipiente, el número de lote, la fecha de caducidad (cuando corresponda), la identificación del medicamento/el número de kit, las instrucciones de dosificación, las condiciones de conservación y las declaraciones de precaución necesarias y/o declaraciones reglamentarias, según corresponda. Se puede incluir información adicional en la etiqueta según corresponda conforme a las regulaciones locales.

El investigador y el personal pertinente del sitio han sido formados con respecto a los procedimientos para documentar la recepción del Compuesto A, así como los procedimientos de recuento, conciliación del Compuesto A, evacuación del Compuesto A y documentación de estos procesos, al igual que para revisar con el investigador y el personal pertinente del sitio el proceso para la devolución, evacuación o destrucción del Compuesto A, incluyendo las responsabilidades del sitio o la persona designada correspondiente.

Solo el farmacéutico o la persona designada por el investigador dispensa la formulación del Compuesto A. Debe mantenerse un registro del número de cápsulas/comprimidos de Compuesto A dispensados y tomados por cada sujeto. El farmacéutico o la persona designada por el investigador documentará las dosis dispensadas/administradas en los registros del estudio apropiados. Los sujetos usan diarios para registrar su autoadministración diaria del Compuesto A en casa. La persona que completa el diario firma/pone las iniciales y fecha el diario de acuerdo con las buenas prácticas de documentación. Este es revisado por el personal del estudio cada vez que el sujeto visita el ambulatorio. Las entradas se aclaran, según sea necesario, para poderse capturar la información adecuada en los CRDe. El personal del sitio de estudio realiza una verificación de cumplimiento de la administración del Compuesto A y registra esta información en la documentación fuente del sujeto y en el CRDe correspondiente.

Todos los medicamentos (excluyendo la terapia oncológica previa para el tumor en evaluación) tomados a partir del momento en que el sujeto firma el DCI y todos los tratamientos concomitantes durante el estudio hasta 28 días después de la suspensión del tratamiento, junto con la dosis, la frecuencia de la dosis y los motivos de uso de la terapia se documentarán en los documentos fuente y en el CRDe de la medicación concomitante. Toda la terapia previa contra el cáncer para el tumor en evaluación, incluyendo quimioterapia, bioterapia, inmunoterapia, radioterapia o cirugía, se documentará en los CRDe dedicados al tratamiento previo del cáncer. El investigador instruye a los sujetos para que notifiquen al personal del estudio sobre cualquier medicamento nuevo que tomen tras la firma del DCI. Todos los medicamentos y terapias no farmacológicas significativos (medicamentos a base de hierbas, terapia física, etc.) y cualquier cambio en la dosificación con medicamentos existentes se documentará en los CRDe. Con las debidas precauciones, se debe utilizar cualquier medicación/terapia concomitante que se considere necesaria para el cuidado del sujeto. Se pueden realizar evaluaciones FC repetidas si se realizan cambios en los medicamentos concomitantes que se sospecha que afectan a la absorción o al metabolismo del fármaco.

Se permiten los siguientes medicamentos y procedimientos concomitantes: (1) los sujetos con diarrea de Grado ≥ 1 deben iniciar de inmediato el tratamiento con difenoxilato/atropina (Lomotil) o loperamida (Imodium), o un remedio alternativo de venta sin receta para la diarrea. La medicación previa antidiarreica para dosis posteriores del Compuesto A puede ser apropiada y debe analizarse con el supervisor médico; (2) los antieméticos se retendrán hasta que los sujetos hayan experimentado náuseas o vómitos CTCAE \geq Grado 1. Después, los sujetos pueden recibir antieméticos profilácticos a discreción del investigador; (3) los sujetos pueden recibir agentes protectores de la mucosa profilácticos a discreción del investigador; (4) el uso terapéutico de factores de crecimiento de granulocitos está permitido en cualquier momento para los sujetos que experimenten neutropenia febril o neutropenia de Grado 3/4. La profilaxis de rutina con factor estimulante de colonias de granulocitos o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos está permitida a discreción del investigador a partir del Ciclo 2 y posteriores; (5) los sujetos que reciben dosis estables de eritropoyetina recombinante o darbepoetina α durante al menos 4 semanas antes de comenzar con el Compuesto A pueden continuar con sus dosis previas al tratamiento durante todo el estudio. Los sujetos pueden iniciar un

tratamiento *de novo* con Agentes Estimulantes de la Eritropoyetina (AEE) a partir del Ciclo 2 para las anemias hipoproliferativas secundarias a una exposición previa a la quimioterapia, siempre que no haya sospecha clínica de una causa concurrente para la anemia (p. ej., inducida por el Compuesto A); (6) se permite la vacunación parenteral contra la gripe; (7) no se requiere profilaxis de rutina para las enfermedades infecciosas. Se puede implementar una
 5 profilaxis antibiótica, antivírica, antineumocística, antifúngica u otra durante el estudio a discreción del investigador; (8) se permite el tratamiento con bisfosfonatos (p. ej., pamidronato, zolendronato) u otros agentes (p. ej., denosumab) para prevenir o retrasar la progresión de las metástasis óseas. Se recomienda mantener una pauta posológica estable durante todo el estudio; (9) se permite la radioterapia paliativa focal para el tratamiento de síntomas relacionados con el cáncer (p. ej., dolor óseo localizado) durante el tratamiento del estudio a discreción del investigador; (10) los sujetos
 10 pueden recibir dosis de reemplazo fisiológicas de glucocorticoides (hasta el equivalente de 10 mg diarios de prednisona) como terapia de mantenimiento para la insuficiencia suprarrenal; y (11) las terapias hormonales de mantenimiento están permitidas en sujetos con antecedentes de cáncer de mama o de próstata.

No se deben utilizar otras terapias en investigación mientras el sujeto esté en el estudio. No se debe administrar terapia
 15 contra el cáncer (quimioterapia, bioterapia o en investigación y cirugía) distinta a los tratamientos del estudio a los sujetos mientras el sujeto esté en el estudio. Si se requiere dicho tratamiento, el sujeto debe suspender el estudio. No se permite el tratamiento con dosis terapéuticas crónicas de anticoagulantes (p. ej., warfarina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores del factor Xa). Se puede considerar la dosificación profiláctica a corto plazo de anticoagulantes en sujetos si está médicamente indicado (p. ej., sujetos hospitalizados, postoperatorio).
 20

En cuanto a las consideraciones estadísticas, los objetivos principales de este estudio son determinar la seguridad, tolerabilidad y DMT del Compuesto A cuando se administra por vía oral en un cronograma de 3/7 días a sujetos adultos con tumores sólidos avanzados y LNH recidivante/refractario, y para determinar sus características farmacocinéticas. El objetivo secundario es realizar una evaluación preliminar de la actividad antitumoral del Compuesto A. Los sumarios
 25 de datos/análisis estadísticos se realizan por parte del estudio (Parte A o B), nivel de dosis (Parte A) y cohorte de tumor (Parte B), según corresponda.

Las definiciones de la población de estudio son las siguientes: (1) población incluida: todos los sujetos a los que se les asigna un número de inclusión y cumplen los criterios de inclusión/exclusión; (2) población tratada: todos los sujetos
 30 que se incluyen y reciben al menos una dosis del Compuesto A; (3) población Evaluable en cuanto a la Eficacia (EE): todos los sujetos que se incluyen en el estudio, cumplen los criterios de idoneidad, completan al menos un ciclo del Compuesto A (tomando al menos el 80 % de las dosis asignadas) y son objeto de una evaluación del tumor basal y al menos una posterior a la basal válida; (4) población evaluable en cuanto a la FarmacoCinética (FC): todos los sujetos que se incluyen y reciben al menos una dosis del Compuesto A, y tienen al menos una concentración medible del
 35 Compuesto A; y (5) población Evaluable en cuanto a los Biomarcadores (EB): todos los sujetos que se incluyen, reciben al menos una dosis del fármaco del estudio y son objeto de al menos una evaluación de biomarcadores, excluyendo las evaluaciones descalificadas;

Durante la Parte A del estudio, Un modelo de regresión logística bayesiano (RLB) adaptativo (con 2 parámetros)
 40 guiado por el principio de aumento escalonado con control de la sobredosis (AECCS). No se realizaron cálculos formales de poder estadístico para determinar el tamaño de la muestra para este estudio. El número real de sujetos dependerá del número de niveles de dosis/cohortes que se prueben. El número previsto de sujetos es de aproximadamente cuarenta. Tras determinar la DMT o la dosis recomendada para la fase II de la Parte A, la Parte B incluirá aproximadamente de 14 a 20 sujetos adicionales por tipo de tumor preespecificado.
 45

Para la Parte B, los tamaños de las muestras no se determinan en función del cálculo de la potencia, sino más bien consideraciones clínicas, empíricas y prácticas tradicionalmente utilizadas para estudios exploratorios de este tipo. La
 50 inclusión en una cohorte específica del tumor se detendrá por futilidad si no hay respuestas objetivas o menos de 3 sujetos con enfermedad estable que dure al menos 4 meses (es decir, dos o más puntos de tiempo de evaluación del tumor posteriores al momento basal) de entre los primeros 14 sujetos dentro de un tipo de tumor. Si se observa al menos una respuesta objetiva o 3 sujetos con enfermedad estable que dura ≥ 4 meses entre los primeros 14 sujetos incluidos con la evaluación de la eficacia, se incluirán hasta 6 sujetos más para un total de 20 sujetos evaluables en la cohorte. Si la tasa de respuesta es del 20 %, la probabilidad de no ver respuesta en los primeros 14 sujetos será del 4,4 %. Si la tasa de enfermedad estable que dura al menos 4 meses es del 40 %, la probabilidad de ver menos de
 55 tres sujetos con enfermedad estable que dure al menos 4 meses será del 4 %. Si hay más EE que respuestas objetivas, se puede evaluar la tasa de control de la enfermedad en lugar de la TRO.

En la Parte A, las características basales de los sujetos se resumirán por cohorte de dosis para la población incluida. En la Parte B, las características basales de los sujetos se resumen por tipo de tumor. La edad, el peso, la altura, y
 60 otras variables demográficas y basales continuas se resumirán utilizando estadísticas descriptivas. El estado funcional, el género, la raza y otras variables categóricas se resumirán con tabulaciones de frecuencia. Los datos de los antecedentes médicos se resumen utilizando tabulaciones de frecuencia mediante la categoría de órgano, aparato o sistema y término preferido.

La disposición de los sujetos (asignación de la población de análisis, en curso, interrumpida, junto con la razón principal) del tratamiento y del estudio se resume utilizando la frecuencia y el porcentaje. Se proporciona un sumario
 65

de los sujetos incluidos por sitio. Las violaciones del protocolo se resumen mediante tabulaciones de frecuencia. También se proporcionan listados de sujetos correspondientes de apoyo.

5 Los análisis de la eficacia se basan en la población tratada e incluyen sumarios de la tasa de control de la enfermedad (TCE), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta o la enfermedad estable, la supervivencia sin
 10 progresión (SSP) y SG por cohorte de dosis y cronograma posológico (Parte A) o tipo de tumor y cronograma posológico (Parte B). La respuesta tumoral (RC, RP, EE, EP o no evaluable) es evaluada por los investigadores de acuerdo con los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1 y criterios del GIT. La TCE se define como el porcentaje de sujetos cuya mejor respuesta es la RC, RP o EE. La TRO se define como el
 15 porcentaje de sujetos cuya mejor respuesta es la RC o RP. Cuando la EE es la mejor respuesta, debe documentarse radiográficamente al menos una vez después de la entrada en el estudio tras un intervalo mínimo de 7 semanas (es decir, coincidiendo con el primer punto de tiempo de evaluación de la respuesta posterior al momento basal menos el intervalo de evaluación). Si no se cumple el tiempo mínimo para una mejor respuesta de EE, la mejor respuesta del sujeto dependerá del resultado de las evaluaciones posteriores. Por ejemplo, un sujeto que presente EE en la primera
 20 evaluación (donde la primera evaluación no cumple con los criterios de duración mínima para la EE) y EP en la segunda evaluación, se clasificaría como aquel que tiene como mejor respuesta de EP. Un sujeto perdido durante el seguimiento tras la primera evaluación de EE se consideraría no evaluable, si no se cumplen los criterios de duración mínima para la EE.

20 Se proporcionan intervalos de confianza exactos de Clopper-Pearson del 95 % bilaterales para las estimaciones de la TRO y la TCE. Se realizarán análisis similares para incluir a los sujetos con respuestas confirmadas, así como para la población evaluable en cuanto a la eficacia. Para los sujetos con mejor respuesta de RC o RP, la duración de la
 25 respuesta se mide desde el momento en que se cumplen por primera vez los criterios para la RC/RP (lo que se registre primero) hasta la primera fecha en la que se documenta objetivamente la progresión de la enfermedad. Para los sujetos con mejor respuesta de EE, la duración de la EE se mide desde la fecha de la primera dosis hasta que se cumplen los criterios de progresión. Si la progresión no se documenta antes de la suspensión del Compuesto A, la duración de la respuesta global y la duración de la EE se censurarán en la fecha de la última evaluación adecuada del tumor.

30 La duración de la respuesta/EE basada en las evaluaciones de los investigadores se resumirá mediante estadísticas descriptivas (media, desviación típica, mediana, mínimo y máximo) para la población tratada. A excepción de las medianas, que se calcularán en función de los valores observados y censurados utilizando el método de Kaplan-Meier, todos los demás datos estadísticos (media, desviación típica, mínimo y máximo) se calculan basándose únicamente en los valores observados.

35 La supervivencia sin progresión (SSP) se define como el tiempo desde la primera dosis del Compuesto A hasta la primera aparición de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. Los sujetos cuya enfermedad no progresa ni se mueren en una fecha de corte de datos se censuran en la fecha de su última evaluación adecuada del tumor. La SSP se resume utilizando estadísticas descriptivas (media, desviación típica, mediana, mínimo y máximo) para la población tratada. A excepción de la mediana, que se calcula en función de los valores observados y
 40 censurados utilizando el método de Kaplan-Meier, todos los demás datos estadísticos (media, desviación típica, mínimo y máximo) se calcula basándose únicamente en los valores observados.

45 La Supervivencia Global (SG) se mide como el tiempo desde la primera dosis del Compuesto A hasta la muerte por cualquier causa, y se analiza de manera similar a la descrita para la SLP.

50 Se resumen los acontecimientos adversos, incluyendo los acontecimientos adversos durante el tratamiento (AADT), las evaluaciones de laboratorio, las constantes vitales, los resultados de ECG, el estado funcional ECOG, las evaluaciones del FEVI, las exploraciones físicas, las constantes vitales, la exposición al tratamiento del estudio, la evaluación de los medicamentos concomitantes y las pruebas de embarazo para las mujeres en edad fértil para la población tratada (por cohorte de dosis en la Parte A y tipo de tumor en la Parte B).

55 Los acontecimientos adversos observados se clasifican utilizando el diccionario médico para las actividades reguladoras (MedDRA, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*), Versión 17.1 o superior, categoría de órgano, aparato o sistema (SOC, *System Organ Class*) y Término Preferido (TP). En el análisis por sujeto, un sujeto que tiene el mismo AA más de una vez se cuenta solo una vez. Todos los acontecimientos adversos se resumen por SOC, TP y grado CTCAE del NCI (Versión 4.0 o superior). Los acontecimientos adversos que conducen a la suspensión del tratamiento del estudio, los clasificados como de Grado 3 o 4, los AA relacionados con el fármaco del estudio y los AAG (incluyendo las muertes) se tabulan por separado. Se proporcionan listados por sujeto de todos los AA, AADT, AAG (incluyendo las muertes) y su atribución.

60 Los resultados del laboratorio clínico se resumen de forma descriptiva por cohorte de dosis (Parte A) o tipo de tumor (Parte B) y visita, lo que también incluye una visualización del cambio desde el momento basal. Las tablas de cambios que muestran los cambios (bajo/normal/alto) desde el momento basal hasta el peor valor de laboratorio posterior al momento basal se mostrarán en tabulaciones cruzadas por cohorte de dosis (Parte A) o tipo de tumor (Parte B). Se
 65 presentan tablas de cambios similares que demuestran el cambio de los grados CTCAE del NCI desde el momento basal hasta el peor grado de intensidad posterior al momento basal durante el período de tratamiento por cohorte de

dosis (Parte A) o tipo de tumor (Parte B) para los analitos aplicables. Se proporcionan listados de datos de laboratorio clínico anormales de acuerdo con los grados de intensidad CTCAE del NCI (si corresponde), indicadores anormales (bajos o altos) y la importancia clínica de estos últimos.

5 Se proporcionan representaciones gráficas (p. ej., diagramas de "espagueti" o diagramas de caja) para los analitos de laboratorio clave. Las estadísticas descriptivas de las constantes vitales, tanto los valores observados como los cambios con respecto al momento basal, se resumirán por cohorte de dosis (Parte A) o tipo de tumor (Parte B) y visita. Las tablas de cambios que muestran los cambios desde el momento basal hasta el peor valor posterior al momento basal se mostrarán en tabulaciones cruzadas por cohorte de dosis (Parte A) o tipo de tumor (Parte B). Las mediciones de las constantes vitales se enumeran por sujeto y por visita. Los parámetros del ECG y los cambios con respecto al momento basal se resumen por cohorte de dosis (Parte A) o tipo de tumor (Parte B) y visita utilizando estadísticas descriptivas. Los valores de QTc anormales posteriores al momento basal (tanto QTcF como QTcB) se resumen utilizando tabulaciones de frecuencia para las siguientes cinco categorías: (1) QTc > 450 ms; (2) QTc > 480 ms; (3) QTc > 500 ms; (4) aumento de QTc con respecto al momento basal > 30 ms; (5) aumento de QTc con respecto al momento basal > 60 ms.

Los cambios con respecto a la evaluación basal de anomalías hasta la peor evaluación cualitativa de anomalías posterior al momento basal (es decir, "normal", "anormal", "no significativo clínicamente", y "anormal, significativo clínicamente" o "normal" y "anormal") se mostrarán en tabulaciones cruzadas por cohorte de dosis (Parte A) o tipo de tumor (Parte B). Se proporcionará un listado de parámetros de ECG por sujeto, por visita.

No se planea ningún análisis intermedio formal. Los datos se revisan de manera continua.

En cuanto al método estadístico para el aumento escalonado de la dosis, se utilizará un MRLB adaptativo guiado por el aumento escalonado con el principio del AECCS para hacer recomendaciones de dosis y estimar la DMT durante la fase de aumento escalonado del estudio (véase el Anexo H). La relación de la TLD en la parte de aumento escalonado del estudio se describirá mediante el siguiente modelo de regresión logística bayesiano:

$$\log\left(\frac{p_j}{1-p_j}\right) = \log\alpha + \beta \cdot \log\left(\frac{d_j}{d^*}\right), \alpha > 0, \beta > 0$$

en el que cada p_j es la tasa de TLD a cada dosis; cada d_j son niveles de dosis; $d^*= 90$ mg es la dosis de referencia; α es la probabilidad de TLD a d^* . En cuanto a las especificaciones anteriores, antes de $\log(\alpha)$, se obtiene $\log(\beta)$: un valor previo normal bivariado vago para los parámetros del modelo $(\log(\alpha), \log(\beta))$ basándose en conjeturas previas (medianas) de datos preclínicos y amplios intervalos de confianza para las probabilidades de una TLD a cada dosis. Se supone que la DMT anterior es de 180 mg según los datos preclínicos. Se supone que la probabilidad de TLD para la primera dosis es baja. Los parámetros de las distribuciones previas de los parámetros del modelo se seleccionan en función del método para construir una distribución previa débilmente informativa como se describe en Neuenschwander *et al.* (2015), y se proporcionan en la Tabla 6. La FIG. 5 ilustra la distribución previa resultante de la tasa de TLD obtenida de la previa dada en la Tabla 6:

Tabla 6. Parámetros previos para la distribución normal bivariada de los parámetros del modelo			
Parámetros	Medias	Desviación típica	Correlación
$\log(\alpha), \log(\beta)$	(-0,693, 0,3936)	(2,1)	0

Los niveles de dosis provisionales son: 15 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 150 mg, 180 mg y 200 mg. Es posible que se salten algunas dosis o que se añadan niveles de dosis adicionales en el transcurso del estudio, en función de la información de seguridad emergente. Tras cada cohorte de sujetos, se obtienen las distribuciones posteriores para las probabilidades de tasas de TLD a diferentes niveles de dosis. Los resultados de este análisis se resumen en cuanto a las probabilidades estimadas que tendrá la verdadera tasa de TLD a cada nivel de dosis de estar en cada uno de los siguientes intervalos: [0, 0,16] infradosificación; [0,16, 0,33] toxicidad deseada; [0,33, 1,00] toxicidad excesiva.

Siguiendo el principio de aumento escalonado con el AECCS, tras cada cohorte de sujetos, la dosis recomendada es la que tiene la mayor probabilidad posterior de que la tasa de TLD caiga en el intervalo diana (16 %, 33 %) entre las dosis que cumplen el AECCS, es decir, es poco probable (< 25 % de probabilidad posterior) que la tasa de TLD a la dosis caiga en el intervalo de toxicidad excesiva.

Cabe señalar que la dosis que aumenta al máximo la probabilidad posterior de toxicidad específica es la mejor estimación de la DMT, pero puede no ser una dosis admisible según el criterio de sobredosis si la cantidad de datos es insuficiente. Si se utiliza información previa vaga para las probabilidades de TLD, en las primeras etapas del estudio, este procedimiento de aumento escalonado reflejará una estrategia conservadora.

La dosis recomendada por el modelo logístico bayesiano adaptativo puede considerarse una guía e información que debe integrarse con una evaluación clínica de los perfiles de toxicidad observados en el momento del análisis para

determinar el siguiente nivel de dosis que se debe investigar.

En cuanto a la evaluación de la farmacocinética, se calculan parámetros farmacocinéticos plasmáticos tales como ABC_{24h} , $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, $t_{1/2}$, CL/F y Vz/F del Compuesto A mediante el método de análisis no compartimental a partir de los perfiles de tiempo-concentración en plasma del Compuesto A. Se pueden calcular parámetros FC adicionales, si los datos lo permiten. Se proporcionan estadísticas resumidas que incluyen el número de sujetos (N), la media, la desviación típica (DT), el coeficiente de variación (% de CV), la media geométrica, el % de CV geométrico, la mediana, el mínimo y el máximo para la concentración del Compuesto A por punto de tiempo nominal, día del estudio y cohorte de dosis. Las representaciones de las concentraciones plasmáticas medias e individuales se presentan en escalas tanto originales y semilogarítmicas. Se proporcionan estadísticas resumidas para los parámetros FC del Compuesto A por día de estudio y cohorte de dosis, y se presentan en forma tabular. Se pueden examinar la relación entre la dosis del Compuesto A, las exposiciones al plasma y los criterios de valoración clínicos seleccionados (p. ej., medidas de toxicidad, efectividad y/o biomarcadores).

Para la evaluación de la farmacodinámica, se proporcionará estadística descriptiva (N, media, DT, mediana, mín y máx) para el momento basal, valores posteriores al momento basal y cambios desde el momento basal o cambio porcentual desde el momento basal de cada biomarcador por cohorte de dosis (Parte A) o tipo de tumor (Parte B) y visita. Se representarán los resultados de los biomarcadores de los sujetos a lo largo del tiempo. La comparación de los niveles de biomarcadores antes y durante el tratamiento se realizará mediante la prueba del orden con signo de Wilcoxon. Si se pueden obtener resultados suficientes y válidos de los ensayos de biomarcadores, se examina la relación entre los cambios porcentuales en los niveles de biomarcadores y los criterios de valoración clínicos, incluyendo la TRO y TCE.

Además, con respecto a los acontecimientos adversos, en particular, el control, registro y notificación de acontecimientos adversos, un AA es cualquier aparición médica nociva, involuntaria o adversa que puede aparecer o empeorar en un sujeto en el transcurso de un estudio. Puede ser una nueva enfermedad intercurrente, una enfermedad concomitante que empeore, una lesión o cualquier deterioro concomitante de la salud del sujeto, incluyendo los valores de análisis de laboratorio, independientemente de la etiología. Cualquier empeoramiento (es decir, cualquier cambio adverso clínicamente significativo en la frecuencia o intensidad de un estado preexistente) debe considerarse un AA. Un diagnóstico o síndrome debe registrarse en la página de AA del CRD en lugar de los signos o síntomas individuales del diagnóstico o síndrome. El abuso, la interrupción, la sensibilidad o la toxicidad de un producto en investigación debe informarse como un AA. La sobredosis, accidental o intencionada, ya esté asociada o no con un AA debe informarse en el CRD de sobredosis. Cualquier secuela de una sobredosis accidental o intencionada de un producto en investigación debe informarse como AA en el CRD de AA. Si la secuela de una sobredosis es un AAG, se debe informar la secuela en un formulario de informe de AAG y en el CRD AA. La sobredosis que produzca el AAG debe identificarse como la causa del acontecimiento en el formulario de informe de AAG y en el CRD, pero no debe informarse como un AAG en sí mismo.

En caso de sobredosis, el sujeto debe ser controlado según corresponda y debe recibir medidas de apoyo según sea necesario. No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis de Compuesto A. El tratamiento real debe depender de la intensidad de la situación clínica, y del juicio y la experiencia del médico tratante.

Todos los sujetos serán controlados en cuanto a los AA durante el estudio. Las evaluaciones pueden incluir el seguimiento de cualquiera o todos los siguientes parámetros: los síntomas clínicos del sujeto, hallazgos de laboratorio, patológicos, radiológicos o quirúrgicos, hallazgos de la exploración física o hallazgos de otras pruebas y/o procedimientos.

Todos los AA son registrados por el investigador desde el momento en que el sujeto firma el consentimiento informado hasta 28 días después de la última dosis del Compuesto A, así como aquellos AA comunicados al investigador en cualquier momento posterior que se sospeche que están relacionados con el Compuesto A. Los AA y AAG se registran en la página de AA del CRD y en los documentos fuente del sujeto. Todos los AAG deben informarse al departamento de seguridad de medicamentos en el plazo de las 24 horas posteriores al conocimiento del acontecimiento por parte del investigador por fax u otro método apropiado, utilizando el formulario de informe de AAG o un formulario equivalente aprobado.

Un investigador calificado evalúa todos los acontecimientos adversos en cuanto a su gravedad. Un AAG es cualquier AA que ocurre a cualquier dosis que: produce la muerte; es potencialmente mortal (es decir, en opinión del investigador, el sujeto está en riesgo inmediato de morir por el AA); requiere la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización existente (la hospitalización se define como una admisión como paciente hospitalizado, independientemente de la duración de la estancia); produce una discapacidad/incapacidad persistente o significativa (una interrupción sustancial de la capacidad del sujeto para llevar a cabo las funciones normales de la vida); es una anomalía congénita/defecto de nacimiento; o constituye un acontecimiento médico importante.

Los acontecimientos médicos importantes se definen como aquellos sucesos que pueden no ser inmediatamente potencialmente mortales o producir la muerte, hospitalización o incapacidad de inmediato, pero que pueden poner en peligro al sujeto, o requerir una intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los otros resultados enumerados

anteriormente. Se debe ejercer el juicio médico y científico para decidir si un AA de este tipo debe considerarse grave.

Los acontecimientos que no se consideran AAG son hospitalizaciones por: un procedimiento convencional para la administración de terapia de protocolo. La hospitalización u hospitalización prolongada por una complicación de la administración de la terapia se informa como AAG; el tratamiento de rutina o control de la indicación estudiada no asociado a ningún deterioro del estado; la administración de transfusiones de sangre o plaquetas como tratamiento de rutina de la indicación estudiada (la hospitalización o la hospitalización prolongada por una complicación de dicha transfusión sigue siendo un AAG notificable); un procedimiento para investigaciones relacionadas con el protocolo/la enfermedad (p. ej., cirugía, exploraciones, endoscopia, toma de muestras para pruebas de laboratorio, muestreo de médula ósea) (la hospitalización u hospitalización prolongada por una complicación de dichos procedimientos sigue siendo un AAG notificable); la hospitalización o prolongación de la hospitalización por razones técnicas, prácticas o sociales, en ausencia de un AA; un procedimiento planificado (es decir, planificado antes del inicio del tratamiento de estudio) debe documentarse en el documento fuente y el CRD (la hospitalización o la hospitalización prolongada por una complicación sigue siendo un AAG notificable); un tratamiento electivo o un procedimiento electivo para una afección preexistente, sin relación con la indicación estudiada, que no ha empeorado desde el momento basal; o tratamiento ambulatorio de urgencia u observación que no acabe en la admisión, a menos que cumpla con otros criterios de gravedad descritos anteriormente.

Si un AA se considera grave, deben completarse tanto la página/pantalla de AA del CRD como el formulario de informe de AAG. Para cada AAG, el investigador proporcionará información sobre la gravedad, fechas de inicio y finalización, relación con el PI, acción tomada con respecto al PI y resultado.

Tanto para los AA como para los AAG, el investigador debe evaluar la gravedad/intensidad del acontecimiento. La gravedad/intensidad de los AA se calificará en función de los síntomas del sujeto de acuerdo con la menor versión activa en ese momento de los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE, versión 4.03), disponible en el sitio web de cáncer de CTEP, en desarrollo del protocolo.

Los AA que no están definidos en los CTCAE deben evaluarse en cuanto a su gravedad/intensidad de acuerdo con la siguiente escala: Grado 1 = Leve - incomodidad transitoria o leve; sin limitación de la actividad; no requiere intervención/terapia médica; Grado 2 = Moderado - limitación leve a moderada de la actividad, es posible que se necesite algo de ayuda; no requiere o requiere una mínima intervención/terapia médica; Grado 3 = Intenso- limitación notable de la actividad, generalmente se requiere alguna ayuda; se requiere intervención/terapia médica, la hospitalización es posible; Grado 4 = Potencialmente mortal - limitación extrema de la actividad, se requiere asistencia significativa; requiere intervención/terapia médica significativa, probable hospitalización o ingreso en centro de cuidados paliativos; y Grado 5 = Muerte - el acontecimiento produce la muerte.

El término "intenso" se suele utilizar para describir la intensidad de un acontecimiento específico (como en el infarto de miocardio leve, moderado o intenso); el acontecimiento en sí, sin embargo, puede tener un significado médico relativamente menor (tal como un dolor de cabeza intenso). Este criterio *no* es lo mismo que "grave", que se basa en el *resultado* del sujeto/acontecimiento o en criterios de *acción* asociados a acontecimientos que representan una amenaza para la vida o el funcionamiento de un sujeto. La gravedad, no la intensidad, sirve como guía para definir las obligaciones reguladoras.

Se evalúa la causalidad. El investigador debe determinar la relación entre la administración del Compuesto A y la aparición de un AA/AAG como No sospechoso o Sospechoso como se define a continuación:

No sospechoso:	una relación causal del acontecimiento adverso con la administración del Compuesto A es improbable o remota, u otros medicamentos, intervenciones terapéuticas o condiciones subyacentes proporcionan una explicación suficiente para el acontecimiento observado.
Sospechoso:	existe una posibilidad razonable de que la administración del Compuesto A haya provocado el acontecimiento adverso. "Posibilidad razonable" significa que hay evidencias que sugieren una relación causal entre el PI y el acontecimiento adverso.

La causalidad debe evaluarse y proporcionarse para cada AA/AAG en función de la información disponible en ese momento. La causalidad debe volverse a evaluar y proporcionarse a medida que se disponga de información adicional. Si un acontecimiento se evalúa como sospechoso de estar relacionado con un Compuesto A comparativo, complementario o adicional que no haya sido fabricado o proporcionado por el patrocinador, se ha de proporcionar el nombre del fabricante al informar el acontecimiento.

En cuanto a la duración, tanto para los AA como para los AAG, el investigador proporciona un registro de las fechas de inicio y fin del acontecimiento. El investigador informa la acción realizada con el PI como resultado de un AA o AAG, según corresponda (p. ej., suspensión, interrupción o reducción de la dosis del PI, según corresponda) e informa si se dieron tratamientos concomitantes y/o adicionales para el acontecimiento. El investigador informa el resultado del acontecimiento tanto para los AA como para los AAG. Todos los AAG que no se hayan solucionado al suspender la participación del sujeto en el estudio deben recibir un seguimiento hasta que se recuperen (retornen al momento basal), se recuperen con secuelas o se produzca la muerte (debido al AAG).

En cuanto a los valores anormales de laboratorio, un valor de laboratorio anormal se considera un AA si la anomalía: (a) produce la suspensión del estudio; (b) requiere tratamiento, modificación/interrupción de la dosis del Compuesto A, o cualquier otra intervención terapéutica; o (c) se considera que tiene una importancia clínica significativa, p. ej., aquella que indique un nuevo proceso de enfermedad y/o toxicidad de órganos, o sea un agravamiento o empeoramiento de una afección existente.

Independientemente del grado de intensidad, solo las anomalías de laboratorio que cumplan con un criterio de gravedad deben documentarse como un acontecimiento adverso grave. Si una anomalía de laboratorio es un componente de un diagnóstico o síndrome, entonces solo se deberá registrar el diagnóstico o el síndrome en la página/pantalla de AA del CRD. Si la anomalía no era parte de un diagnóstico o síndrome, entonces la anomalía de laboratorio debe registrarse como AA. Si es posible, la anomalía de laboratorio debe registrarse como un término médico y no simplemente como un resultado de laboratorio anormal (p. ej., registrar trombocitopenia en lugar de número reducido de plaquetas).

Todos los embarazos o sospechas de embarazo que ocurran en una mujer en edad fértil o en la pareja en edad fértil de un varón son acontecimientos que deben notificarse de inmediato. La exposición de cualquier mujer embarazada (p. ej., cuidadora, farmacéutica, coordinadora del estudio o monitora) al Compuesto A también es un acontecimiento que debe informarse de inmediato. Los embarazos y las sospechas de embarazo (incluyendo los niveles elevados de β -hCG o una prueba de embarazo positiva en una mujer en edad fértil, independientemente del estado de la enfermedad) que se produzcan mientras la persona esté tomando el Compuesto A, o en el plazo de los tres meses (por determinar) de la última dosis de Compuesto A administrada a la persona, se consideran acontecimientos de notificación inmediata. El producto en investigación debe suspenderse de inmediato. El embarazo, la sospecha de embarazo o la prueba de embarazo positiva deben informarse al departamento de seguridad de medicamentos del patrocinador de inmediato por correo electrónico, teléfono o fax, u otro método apropiado, usando el formulario de informe inicial de embarazos o un formulario equivalente aprobado.

La mujer debe ser derivada a un obstetra-ginecólogo, preferentemente uno con experiencia en toxicidad reproductiva para una evaluación y asesoramiento adicionales. El investigador realizará un seguimiento de la mujer hasta la finalización del embarazo y debe notificar de inmediato al departamento de seguridad de medicamentos del patrocinador el resultado del embarazo (ya sea un resultado normal o anormal) mediante el formulario de informe de seguimiento de embarazos o un formulario equivalente aprobado. Si el resultado del embarazo fue anormal (p. ej., aborto espontáneo), el investigador informará el resultado anormal como un AA. Si el resultado anormal cumple con alguno de los criterios de gravedad, debe informarse como un AAG al departamento de seguridad de medicamentos del patrocinador por fax u otro método apropiado, en el plazo de las 24 h posteriores al conocimiento del acontecimiento por parte del investigador utilizando el formulario de informe de AAG o un formulario equivalente aprobado. Todas las muertes neonatales que se produzcan en el plazo de los 28 días posteriores al nacimiento, sin tener en cuenta la causalidad, se informan como AAG. Además, cualquier muerte infantil después de 28 días que el investigador sospeche que está relacionada con la exposición en el útero al Compuesto A también debe informarse al departamento de seguridad de medicamentos del patrocinador por fax u otro método apropiado, en el plazo de las 24 horas posteriores al conocimiento del acontecimiento por parte del investigador utilizando el formulario de informe de AAG o un formulario equivalente aprobado.

Para los sujetos varones, si la pareja mujer de un sujeto varón que toma el Compuesto A se queda embarazada, el sujeto varón que toma el Compuesto A debe notificarlo al investigador, y se debe recomendar a la pareja embarazada que llame a su médico de inmediato. Cuando sea aplicable, puede ser necesario suspender el Compuesto A en el sujeto varón, pero puede reanudarse más tarde a discreción del investigador y del monitor médico.

Cualquier AA que cumpla con cualquier criterio para un AAG requiere la cumplimentación de un formulario de informe de AAG, además del registro en la página/pantalla de AA del CRD. Todos los AAG se informan al departamento de seguridad de medicamentos del patrocinador en el plazo de las 24 horas posteriores al conocimiento del acontecimiento por parte del investigador por fax u otro método apropiado (p. ej., por correo electrónico), utilizando el formulario de informe de AAG o un formulario equivalente aprobado. Esta instrucción se refiere a los informes de AAG iniciales, así como a cualquier informe de seguimiento. Es necesario que el investigador se asegure de que los datos de estos formularios sean exactos y consistentes. Este requisito se aplica a todos los AAG (independientemente de la relación con el Compuesto A) que se produzcan durante el estudio (desde el momento en que el sujeto firma el consentimiento informado hasta 28 días después de la última dosis del Compuesto A) o cualquier AAG comunicado al investigador en cualquier momento a partir de entonces que se sospeche que está relacionado con el Compuesto A. Se recopilarán los acontecimientos adversos graves que se produzcan antes del tratamiento (después de la firma del DCI). El informe de AAG debe proporcionar una descripción detallada del AAG e incluir un sumario conciso de los registros del hospital y otros documentos relevantes. Si un sujeto murió y se realizó una autopsia, se deben enviar copias del informe de la autopsia y del certificado de defunción al departamento de seguridad de medicamentos del patrocinador tan pronto como estén disponibles. Todos los datos de seguimiento deben detallarse en un formulario de informe de AAG posterior, o en un formulario equivalente aprobado, y enviarse al departamento de seguridad de medicamentos del patrocinador. Cuando lo exija la legislación local, el investigador es responsable de informar al Comité ético de investigación clínica (CEIC) del AAG y proporcionarles toda la información inicial y de seguimiento

relevante sobre el acontecimiento. El investigador debe mantener copias de toda la información del AAG en el archivo, incluida la correspondencia con el patrocinador y el CEIC.

5 Las consultas relacionadas con los AAG se comunican desde el departamento de seguridad de medicamentos al sitio por fax o correo electrónico. Se espera que el tiempo de respuesta no sea superior a cinco (5) días hábiles. Las consultas urgentes (p. ej., ausencia de la evaluación de causalidad) se pueden atender por teléfono.

10 A los efectos de la presentación de informes reglamentarios, El departamento de seguridad de medicamentos determina la expectativa de los acontecimientos sospechosos de estar relacionados con el Compuesto A basado en un Folleto del investigador. En Estados Unidos, todas las Sospechas de Reacciones Adversas Graves e Imprevistas (SRAGI) se informan de manera expedita de acuerdo con 21 CFR 312.32. Para los países de dentro del Espacio Económico Europeo (EEE), un representante autorizado informa de manera expedita, a las autoridades reguladoras y los Comités de Ética correspondientes, las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas (SRAGI) de conformidad con la Directiva 2001/20/CE y las Directrices detalladas sobre la recopilación, verificación y presentación de informes de reacciones adversas derivadas de ensayos clínicos sobre productos en investigación para uso humano (ENTR/CT3) y también de acuerdo con los requisitos específicos de cada país. Los acontecimientos adversos tales como la progresión de la enfermedad, la muerte relacionada con la progresión de la enfermedad (en ausencia de acontecimientos graves relacionados con el Compuesto A) y los acontecimientos graves debido a la recaída de la indicación estudiada no estarán sujetos a informes acelerados por parte del patrocinador a las autoridades reguladoras.

15 Un representante autorizado notificará al investigador la siguiente información: (1) cualquier AA sospechoso de estar relacionado con el uso del Compuesto A en este estudio o en otros estudios, que sea grave e inesperado (p. ej., SRAGI); (2) cualquier hallazgo de pruebas en animales de laboratorio que sugiera un riesgo significativo para los sujetos humanos, incluyendo los informes de mutagenicidad, teratogenicidad o carcinogenicidad.

20 Cuando lo exija la legislación local, el investigador deberá notificar a su CEIC con prontitud sobre estos nuevos AA graves e inesperados o riesgos significativos para los sujetos. El investigador debe mantener copias de toda la información de seguridad pertinente en el archivo, incluyendo la correspondencia con el proveedor del producto farmacéutico de Compuesto A, la parte responsable y el CEIC.

25 Los siguientes acontecimientos se consideran razones suficientes para suspender a un sujeto del tratamiento del estudio: acontecimiento adverso; retirada por parte del sujeto; falta de eficacia; decisión del médico; violación del protocolo; enfermedad progresiva; muerte; pérdida durante el seguimiento; otro (que se especificará en el CRD).

30 El motivo de la suspensión del tratamiento debe registrarse en el CRD y en los documentos fuente. La decisión de suspender el tratamiento de un sujeto sigue siendo responsabilidad del médico tratante, que no será retrasada ni rechazada por el patrocinador. Antes de suspender a un sujeto, sin embargo, el investigador puede comunicarse con el monitor médico y enviarle los documentos de respaldo apropiados para su revisión y análisis.

35 Los siguientes acontecimientos se consideran razones suficientes para suspender a un sujeto del estudio: descartado en el proceso de cribado; acontecimiento adverso; retirada por parte del sujeto; falta de eficacia; decisión del médico; violación del protocolo; enfermedad progresiva; muerte; pérdida durante el seguimiento; otro (que se especificará en el CRD). El motivo de la suspensión del estudio debe registrarse en el CRD y en los documentos fuente.

40 Este es un estudio no enmascarado; por lo tanto, el Compuesto A se identifica en la etiqueta del envase.

45 Los sujetos incluidos en el estudio reciben una tarjeta de identificación que muestra el nombre de este estudio y un número de contacto de urgencia. Esta puede ser utilizada por profesionales de la salud que busquen información de urgencia sobre la participación de un sujeto en el estudio.

50 Los procedimientos establecidos en este protocolo de estudio relacionados con la conducta, evaluación y documentación de este estudio están diseñados para garantizar que el patrocinador, su representante autorizado y el investigador cumplan con las buenas prácticas clínicas (BPC), como se describe en la Directriz E6 de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) y de acuerdo con los principios éticos generales descritos en la Declaración de Helsinki. El estudio recibirá la aprobación de un CEIC antes de su comienzo. El investigador realiza todos los aspectos del estudio de acuerdo con las normas nacionales, leyes estatales y locales de las autoridades reguladoras pertinentes.

55 Las responsabilidades del investigador se establecen en la guía de buenas prácticas clínicas del ICH y en las reglamentaciones locales. El personal o un representante autorizado evalúan y aprueban a todos los investigadores, quienes, a su vez, seleccionan a su personal. El investigador debe asegurarse de que todas las personas que ayuden en el estudio estén adecuadamente informadas sobre el protocolo, las modificaciones, los tratamientos del estudio, así como los deberes y funciones relacionados con el estudio, incluyendo las obligaciones de confidencialidad de la información del patrocinador. El investigador debe mantener una lista de subinvestigadores y otras personas debidamente calificadas en quienes él o ella haya delegado funciones significativas relacionadas con el estudio. El

investigador es responsable de mantener un registro de todos los sujetos que firmen un formulario de consentimiento informado (FCI) y que sean seleccionados para entrar en el estudio. Los sujetos que sean descartados en el cribado deben tener la(s) razón(es) registrada(s) en los documentos fuente del sujeto. El investigador, o un miembro designado del personal del investigador, debe estar disponible durante las visitas de control para revisar los datos, resolver consultas y permitir el acceso directo a los registros de los sujetos (p. ej., registros médicos, gráficos de consultorios, gráficos hospitalarios y gráficos relacionados con el estudio) para la verificación de los datos de origen. El investigador debe garantizar la finalización oportuna y precisa de los CRD y las consultas.

El investigador obtiene el consentimiento informado de un sujeto y/o del representante legal de un sujeto antes de cualquier procedimiento relacionado con el estudio. La documentación de que el consentimiento informado se produjo antes de la entrada del sujeto de estudio en el estudio y del proceso de consentimiento informado debe registrarse en los documentos fuente del sujeto del estudio, incluyendo la fecha. El FCI original firmado y fechado por el sujeto de estudio y por la persona que dio su consentimiento al sujeto de estudio antes de la entrada del sujeto de estudio en el estudio, debe mantenerse en los archivos del estudio del investigador y debe entregarse una copia al sujeto del estudio. Además, si se modifica un protocolo y ello afecta al contenido del consentimiento informado, el FCI debe ser revisado. Los sujetos del estudio que participen en el estudio cuando se implemente el protocolo modificado deben volver a dar su consentimiento con la versión revisada del FCI. El FCI revisado se firma y fecha por parte del sujeto del estudio, y debe mantenerse en los archivos del estudio del investigador, entregándose una copia al sujeto de estudio.

Cualquier modificación de un protocolo de estudio debe ser aprobada por el médico/monitor médico de investigación clínica. Las modificaciones se envían al CEIC para su aprobación por escrito. Se debe obtener la aprobación por escrito antes de llevarse a cabo la implementación de la versión modificada. La aprobación firmada por escrito del CEIC debe hacer referencia específica al nombre del investigador, número de protocolo, título del estudio y número(s) de modificaciones correspondientes. Las modificaciones que son de naturaleza administrativa no requieren la aprobación del por parte del CEIC, pero se presentarán al CEIC con fines informativos.

Antes del inicio del estudio, el protocolo de estudio, el FCI y cualquier otro documento apropiado se envía al CEIC con una carta de presentación o un formulario en el que se enumeren los documentos presentados, sus fechas de emisión y el sitio (o región o área de jurisdicción, según corresponda) para el cual se solicite la aprobación. Si procede, los documentos también se enviarán a las autoridades de acuerdo con los requisitos legales locales. El patrocinador o su representante autorizado solo pueden proporcionar un PI a un investigador una vez que el patrocinador o su representante autorizado hayan recibido la documentación sobre todos los requisitos éticos y legales para iniciar el estudio. Esta documentación también debe incluir una lista de los miembros del CEIC, y su ocupación y cualificación. Si el CEIC no revela los nombres, las ocupaciones y cualificaciones de los miembros del comité, se debe solicitar que emita una declaración que confirme que la composición del comité está de acuerdo con las BPC. Por ejemplo, el número de garantía general del CEIC puede aceptarse como sustituto de esta lista. La aprobación formal por parte del CEIC debe mencionar el título del protocolo, número, número de modificación (si corresponde), sitio de estudio (o región o área de jurisdicción, según corresponda), y cualquier otro documento revisado. Debe mencionar la fecha en la que se tomó la decisión y debe estar firmada oficialmente por un miembro del comité. Antes de incluirse el primer sujeto en el estudio, se deben cumplir todos los requisitos éticos y legales. El CEIC y, si procede, las autoridades, deben ser informados de todas las modificaciones posteriores del protocolo de acuerdo con los requisitos legales locales. Las modificaciones deben evaluarse para determinar si se debe buscar una aprobación formal y si también se debe revisar el FCI. El investigador debe mantener un registro de todas las comunicaciones con el CEIC y, si procede, entre un investigador coordinador y el CEIC. Esta declaración también se aplica a cualquier comunicación entre el investigador (o el investigador coordinador, si corresponde) y las autoridades reguladoras.

Si lo requiere la legislación o el CEIC, el investigador debe presentar al CEIC: información sobre los acontecimientos adversos graves o inesperados lo antes posible; informes periódicos sobre el progreso del estudio; desviaciones del protocolo o cualquier cosa que pueda implicar un riesgo añadido para los sujetos.

El patrocinador se reserva el derecho de terminar este estudio prematuramente en cualquier momento por razones médicas o administrativas razonables. Cualquier suspensión prematura se documenta adecuadamente de acuerdo con los requisitos locales (p. ej., CEIC, autoridades reguladoras, etc.). Además, el investigador o patrocinador tiene el derecho de suspender un solo sitio en cualquier momento durante el estudio por razones médicas o administrativas tales como: inclusión incorrecta; incumplimiento de las BPC; recopilación de datos inexactos o incompletos; falsificación de registros; o incumplimiento del protocolo del estudio.

En cuanto al tratamiento y registro de datos, el investigador debe asegurarse de que los registros y documentos relacionados con la realización del estudio y la distribución del producto en investigación sean completos, precisos, archivados y conservados. Los ejemplos de documentos fuente incluyen: registros hospitalarios; gráficos de ambulatorios y consultorios; notas de laboratorio; memorandos; diarios o listas de verificación de evaluación del sujeto; registros de dispensación; datos registrados de instrumentos automatizados; copias o transcripciones certificadas tras la verificación como copias exactas; microficha; películas e informes de rayos X; y registros llevados a la farmacia y a los laboratorios, así como copias de CRD o CD-ROM.

Los datos se recopilan a través del CRD y se introducirán en la base de datos clínica según los PTN (procedimientos de trabajo normalizados) del patrocinador. Estos datos se verifican electrónicamente mediante el uso de verificaciones de edición programadas especificadas por el equipo clínico. Las discrepancias en los datos se notifican al equipo clínico y al personal del sitio de investigación, si fuera necesario. Las resoluciones a estos problemas se reflejan en la base de datos. Una pista de auditoría dentro del sistema rastrea todos los cambios realizados en los datos.

El investigador debe conservar los documentos esenciales de acuerdo con el período de tiempo establecido en el acuerdo del ensayo clínico. El investigador debe conservar estos documentos durante el período de tiempo descrito anteriormente, o de acuerdo con las leyes o requisitos locales, lo que sea más largo. Los documentos esenciales incluyen, pero sin limitación, los siguientes: FCI firmados por todos los sujetos; lista de códigos de identificación de los sujetos, registro del cribado (si corresponde) y registro de la inclusión; registro de todas las comunicaciones entre el investigador y el CEIC; composición del CEIC; registro de todas las comunicaciones entre el investigador, patrocinador y su(s) representante(s) autorizado(s); lista de subinvestigadores y otras personas debidamente cualificadas a quienes el investigador ha delegado funciones significativas relacionadas con el estudio, junto con sus roles en el estudio, *curriculum vitae* y sus firmas; copias de los CRD (si están en papel) y de la documentación de las correcciones para todas los sujetos; registros de responsabilidad del Compuesto A; registro de fluidos corporales o muestras de tejido conservadas; todos los demás documentos fuente (registros de sujetos, registros hospitalarios, registros de laboratorio, etc.); todos los demás documentos enumerados en la Sección 8 de la guía consolidada del ICH sobre BPC (Documentos esenciales para la realización de un ensayo clínico).

El investigador deberá notificar al patrocinador si desea ceder los documentos esenciales a otra persona, trasladarlos a otro lugar o si no puede conservarlos durante un período específico. El investigador debe obtener la aprobación por escrito del patrocinador antes de la destrucción de cualquier registro. Si el investigador no puede cumplir con esta obligación, el investigador debe pedir permiso al patrocinador para tomar medidas alternativas. Los detalles de estas medidas deben documentarse. Todos los documentos del estudio deben estar disponibles si así lo requieren las autoridades sanitarias pertinentes. El investigador o la institución deben tomar medidas para evitar la destrucción accidental o prematura de estos documentos.

Todos los aspectos del estudio serán cuidadosamente supervisados por el patrocinador o su representante autorizado para el cumplimiento de las reglamentaciones gubernamentales aplicables con respecto a las BPC y los PTN actuales. El patrocinador se asegura de que se lleven a cabo los procedimientos de control adecuados antes, durante y después del estudio. Todos los aspectos del estudio se revisan con el investigador y el personal en una visita de inicio del estudio y/o en una reunión de investigadores. Antes de incluir a los sujetos en el estudio, un representante revisa el protocolo, los CRD, los procedimientos para obtener el consentimiento informado, el mantenimiento de registros y los informes de AA/AAG con el investigador. El control incluye visitas *in situ* con el investigador y su personal, así como cualquier comunicación apropiada por correo, correo electrónico, fax o teléfono. Durante las visitas de seguimiento, las instalaciones, el área de almacenamiento de productos en investigación, los CRD, los documentos de origen del sujeto y toda la demás documentación del estudio son inspeccionados/revisados por el representante del patrocinador de acuerdo con el plan de seguimiento del estudio.

La precisión se verifica realizando una verificación de datos de origen que es una comparación directa de las entradas realizadas en los CRD con la documentación de origen adecuada. Cualquier discrepancia resultante se revisa con el investigador y/o su personal. Las correcciones necesarias se realizarán directamente en los CRD o mediante consultas por parte del investigador y/o su personal. Los procedimientos de control requieren que los consentimientos informados, el cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión y la documentación de los AAG y su registro adecuado sean verificados. Las actividades de control adicionales pueden describirse en un plan de control específico del estudio.

Además de los procedimientos de control de rutina, el patrocinador cuenta con una unidad de garantía de la calidad de las buenas prácticas clínicas. Los representantes de esta unidad realizarán auditorías de las actividades de investigación clínica de acuerdo con los PTN del patrocinador para evaluar el cumplimiento de las pautas y regulaciones de las buenas prácticas clínicas.

El investigador está obligado a permitir el acceso directo a las instalaciones donde tuvo lugar el estudio, documentos fuente, los CRD y registros de respaldo aplicables de la participación de los sujetos de estudio para auditorías e inspecciones por parte del CEIC, autoridades reguladoras (p. ej., la FDA, EMA, Health Canada) y representantes autorizados de la empresa. El investigador debe hacer todo lo posible para estar disponible para las auditorías o inspecciones. Si alguna autoridad reguladora se pone en contacto con el investigador con respecto a una inspección, él/ella debe ponerse en contacto con el patrocinador de inmediato.

Anexo A: Abreviaturas

Abreviatura o término especializado	Explicación
ACF	Anticuerpos Contra un Fármaco
CCDA	Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpos
AVD	Actividad de la Vida Diaria
AA	Acontecimiento Adverso
LLA	Leucemia Linfoide Aguda
ALT	Alanina aminotransferasa (SGPT)
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
CAN	Cifra Absoluta de Neutrófilos
Ara-C	Citarabina
AST	Aspartato aminotransferasa (TGOS)
ABC	Área Bajo la Curva
β -hCG	subunidad β de la gonadotropina coriónica humana
BID	Dos veces al día
MO	Médula Ósea
IMC	Índice de Masa Corporal
ASC	Área Superficial del Cuerpo
NUS	Nitrógeno Ureico Sanguíneo
C	Ciclo
HC	Hemograma Completo
CD (<i>Cluster of Differentiation</i>)	grupo de diferenciación
CEBP α (<i>CCAAT/enhancer binding protein alpha</i>)	CCAAT/proteína α de unión potenciadora
IC	Intervalo de Confianza
c-Kit	Receptor del factor de crecimiento de mastocitos/células madre
CL	aCLaramiento
C _{máx}	Concentración plasmática máxima de fármaco
SNC	Sistema Nervioso Central
RC	Remisión completa
RCc	Remisión Completa citogenética
RCi	Remisión Completa con recuperación incompleta de neutrófilos
RCp	Remisión Completa con recuperación plaquetaria incompleta
CRP (<i>C-reactive protein</i>)	Proteína C-reactiva
TRC	Tasa de Remisión Completa
CRO (Contract Research Organization)	Organización de investigación por contrato
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
MIC	Médico Investigador Clínico
ICC	Investigador Científico Clínico
CRT	Calreticulina
TC	Tomografía Computarizada
CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)	Criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos
% de CV	Coefficiente de variación
PAD	Prueba de Antiglobulina Directa
TCE	Tasa de Control de la Enfermedad
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
TLD	Toxicidad Limitante de la Dosis
CSD	Comité de Seguimiento de Datos

(continuación)

Abreviatura o término especializado	Explicación
DdR	Duración de la Respuesta
CE	Comité de Ética
ECG	ElectroCardioGramma
ECO	Ecocardiograma
EF ECOG	Estado Funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este
CRDe	Cuaderno de Recogida de Datos en soporte electrónico
AEE	Área Económica Europea
EIA	EnzimolInmunoAnálisis
FdI	Fin de la Infusión
FdT	Fin del Tratamiento
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
FACS (<i>Fluorescence-Activated Cell Sorting</i>)	Clasificación de células activada por fluorescencia
MEF	Mujeres en Edad Fértil
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.
HISF	Hibridación <i>In Situ</i> con Fluorescencia
FLT3 (<i>Fms-related tyrosine kinase 3</i>)	Tirosina quinasa 3 relacionada con Fms
FLT3-ITD (<i>Fms-related tyrosine kinase 3-Internal Tandem Duplication</i>)	Duplicación en tándem interna de tirosina quinasa 3 relacionada con Fms
FOXP3 (<i>Forkhead box P3</i>)	Secuencia P3 de Forkhead
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
EICH	Enfermedad de Injerto Contra Hospedador
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
HGB	Hemoglobina
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
HLA (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)	Antígeno leucocitario humano
DMNGT	Dosis Más Alta No Extremadamente Tóxica
TCMH	Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas
huCD (<i>human Cluster of Differentiation</i>)	Grupo de diferenciación humano
DCI	Documento de Consentimiento Informado
FCI	Formulario de Consentimiento Informado
ICH (<i>International Conference on Harmonisation</i>)	Conferencia internacional de armonización
ICSH (<i>International Council for Standardization in Hematology</i>)	Consejo internacional de normalización en hematología
IFN	Interferón
IgE	Inmunoglobulina de subclase E
IgG	Inmunoglobulina de subclase G
IL	InterLeucina
IL-1 β	InterLeucina-1 β
NFI	Nuevo Fármaco en Investigación
IIN	Índice Internacional Normalizado
PI	Producto de Investigación
IPSS-R (<i>Revised International Prognostic Index Scoring System</i>)	Sistema de puntuación del índice de pronóstico internacional revisado
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
RRI	Reacción Relacionada con la Infusión
TIR	Tecnología Interactiva de Respuesta

(continuación)

Abreviatura o término especializado	Explicación
i.v.	intravenoso
IGIV	InmunoGlobulina IntraVenosa
GIT	Grupo Internacional de Trabajo
KC-GRO (<i>Keratinocyte-derived Cytokine-Growth-Regulated Oncogene</i>)	Oncogén regulado por crecimiento de citocinas derivado de queratinocitos
LDH	Lactato DesHidrogenasa
CML	Célula Madre de Leucemia
FEVI	Fracción de Eyección del Ventriculo Izquierdo
RCm	Remisión Completa molecular
MCP-1 (<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>)	Proteína 1 quimioatrayente de monocitos
RMF	Resistencia a Múltiples Fármacos
SMD	Síndrome MieloDisplásico
MedDRA (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)	Diccionario médico de actividades reguladoras
MIP-1 α (<i>Macrophage inflammatory protein-1 alpha</i>)	Proteína inflamatoria de macrófagos-1 α
MM	Mieloma Múltiple
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
DMT	Dosis Máxima Tolerada
VRN	VentRiculografía Nuclear
N.º	Número
NCI (<i>National Cancer Institute</i>)	Instituto nacional del cáncer de EE.UU.
LNH	Linfoma No Hodgkin
IDCG-NOD	InmunoDeficiencia Combinada Grave No Obesa Diabética
NSEAO	Nivel Sin Efecto Adverso Observado
NSEO	Nivel Sin Efecto Observado
NPM1	Nucleofosmina 1
IDCG-NOD γ	InmunoDeficiencia Combinada Grave No Obesa Diabética γ
DNT	Dosis No Tolerada
O ₂	Oxígeno
TRO	Tasa de Respuesta Objetiva
SG	Supervivencia Global
CMSP	Células Mononucleares de Sangre Periférica
PCR (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)	Reacción en cadena de la polimerasa
FD	FarmacoDinámica
SSP	Supervivencia Sin Progresión
FC	FarmacoCinética
PLT	Plaquetas
RP	Remisión Parcial
TP	Tiempo de Protrombina
TTP	Tiempo de Tromboplastina Parcial
Q2W	Cada dos semanas
QD	Una vez al día
QW	Una vez a la semana
QWx2	Una vez a la semana durante dos semanas
QWx4	Una vez a la semana durante cuatro semanas
AREB	Anemia Refractaria con Exceso de Blastocitos
GR	Número de Glóbulos Rojos
SSR	Supervivencia Sin Recaída

(continuación)

Abreviatura o término especializado	Explicación
RP2D	Dosis Recomendada para la Fase 2
AAG	Acontecimiento Adverso Grave
PAE	Plan de Análisis Estadístico
CD	Comité Directivo
DT	Desviación típica
ET	Error Típico
TGOS	Transaminasa Glutámico-Oxalacética Sérica
GPTS	Glutamato-Piruvato-Transaminasa Sérica
SIRP α (<i>Signal-regulatory protein alpha</i>)	Proteína α reguladora de señales
PTN	Procedimiento de Trabajo Normalizado
SRC (<i>Safety Review Committee</i>)	Comité de revisión científica
SRAGI	Sospechas de Reacciones Adversas Graves e Imprevistas
$t_{1/2}$	Semivida
$t_{m\acute{a}x}$	Tiempo hasta la concentración plasmática máxima
SLT	Síndrome de Lisis Tumoral
CMTN	Cáncer de Mama Triple Negativo
TNF α (<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>)	Factor de necrosis tumoral α
LSN	Límite Superior de la Normalidad
EE.UU.	Estados Unidos
USP (<i>United States Pharmacopeia</i>)	Farmacopea de Estados Unidos
V _{ss}	Volumen de distribución
GB	Número de Glóbulos Blancos
OMS	Organización Mundial de la Salud
Sem.	Semanas

Anexo B: RECIST Versión 1.1

5 La siguiente información está extraída/resumida de Eisenhauer, 2009, "New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: Revised RECIST guideline"(versión 1.1). Véase la referencia principal para obtener más información.

Definiciones

10 En el cribado, las lesiones tumorales/los ganglios linfáticos se clasifican como medibles o no medibles.

Enfermedad medible

15 Lesiones tumorales. Debe medirse con precisión en al menos una dimensión (debe registrarse el diámetro más largo en el plano de medición) con un tamaño mínimo de: (1) 10 mm por tomografía computarizada (espesor del corte de la tomografía computarizada no superior a 5 mm); (2) medición con calibrador de 10 mm mediante examen clínico (las lesiones que no se pueden medir con precisión con calibradores deben registrarse como no medibles); y (3) 20 mm por radiografía de tórax

20 Ganglios linfáticos malignos

Para ser considerado patológicamente agrandado y medible, un ganglio linfático debe tener ≥ 15 mm en el eje corto cuando se evalúa mediante una TC (se recomienda que el espesor del corte de la TC no supere los 5 mm). En el momento basal y en el seguimiento, solo se medirá y se seguirá el eje corto.

25 Enfermedad no medible

30 Todas las demás lesiones, incluyendo lesiones pequeñas (diámetro más largo <10 mm o los ganglios linfáticos patológicos con ≥ 10 a <15 mm de eje corto), así como lesiones verdaderamente no medibles. Las lesiones consideradas verdaderamente no medibles incluyen: enfermedad leptomenígea, ascitis, derrame pleural o pericárdico, enfermedad inflamatoria de las mamas, afectación linfangítica de piel o pulmón, masas abdominales/organomegalia abdominal identificados mediante exploración física que no se pueden medir mediante técnicas de imagen reproducibles.

Evaluación de la respuesta tumoral

5 Lesiones diana: Cuando hay más de una lesión tumoral medible en el momento basal, todas las lesiones hasta un máximo de cinco lesiones en total (y un máximo de 2 lesiones por órgano) representativas de todos los órganos afectados deben identificarse como lesiones diana, y se registrarán y medirán en el momento basal. Las lesiones diana se deben seleccionar en función de su tamaño (lesiones con el diámetro más largo), ser representativas de todos los órganos implicados, pero además deben ser aquellas que se prestan a mediciones repetidas reproducibles. Cabe señalar que los ganglios patológicos deben cumplir con el criterio medible de un eje corto de ≥ 15 mm mediante TC, y solo el eje corto de estos ganglios contribuirá a la suma basal. Todos los demás ganglios patológicos (aquellos con eje corto ≥ 10 mm, pero < 15 mm) deben considerarse lesiones no diana. Los ganglios que tienen un eje corto < 10 mm se consideran no patológicos y no deben registrarse ni recibir seguimiento. En el momento basal, se debe registrar la suma de las lesiones diana (diámetro más largo de las lesiones tumorales más el eje corto de los ganglios linfáticos: máximo global de 5).

15 Después del momento basal, se debe proporcionar un valor en el CRDe para todas las lesiones diana identificadas para cada evaluación, aunque sean muy pequeñas. Si no se pueden medir con precisión las lesiones extremadamente pequeñas y tenues, pero se considera que están presentes, se puede utilizar un valor predeterminado de 5 mm. Si las lesiones son demasiado pequeñas para medirlas y, de hecho, se cree que están ausentes, se puede utilizar un valor predeterminado de 0 mm.

25 Lesiones no diana: todas las lesiones no medibles (o sitios de enfermedad) más cualquier lesión medible por encima de las enumeradas como lesiones diana se consideran lesiones no diana. No se requieren mediciones, pero estas lesiones deben anotarse en el momento basal y deben recibir seguimiento como "presentes", "ausentes", o "progresión inequívoca".

Criterios de respuesta: las lesiones diana y no diana se evalúan para determinar la respuesta por separado, y luego se evalúa la carga tumoral en conjunto como la respuesta global:

30 Respuesta de la lesión diana:

Las lesiones diana se evalúan de la siguiente manera: (1) Respuesta completa (RC). Desaparición de todas las lesiones diana. Cualquier ganglio linfático patológico (ya sea diana o no diana) debe tener una reducción en el eje corto de < 10 mm; (2) Respuesta parcial (RP). Una disminución de al menos el 30 % en la suma de diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros basal; (3) Enfermedad progresiva (EP). Un aumento de al menos el 20 % en la suma de diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña en el estudio (esto incluye la suma basal si es la más pequeña en el estudio). Además del aumento relativo del 20 %, la suma también debe demostrar un aumento absoluto de al menos 5 mm. (Nota: la aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión); y (4) enfermedad estable (EE). Ni una contracción suficiente para calificarlo como RP ni un aumento suficiente para calificarlo como EP, tomando como referencia la suma más pequeña de los diámetros durante el estudio.

Respuesta de lesiones no diana:

45 las lesiones no diana se evaluarán de la siguiente manera: (1) Respuesta completa (RC). Desaparición de todas las lesiones no diana y normalización del nivel de marcadores tumorales. Todos los ganglios linfáticos deben tener un tamaño no patológico (eje corto < 10 mm); (2) No RC/No EP. Persistencia de una o más lesiones no diana y/o mantenimiento del nivel del marcador tumoral por encima de los límites normales; y (3) enfermedad progresiva (EP). Progresión inequívoca (véanse los comentarios a continuación) de las lesiones no diana existentes. (Nota: la aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión).

55 Cuando el sujeto también tiene una enfermedad medible: En esta configuración, para lograr una "progresión inequívoca" basándose en la enfermedad no diana, debe haber un nivel global de empeoramiento sustancial en la enfermedad no diana tal que, incluso en presencia de EE o RP en la enfermedad diana, la carga global del tumor ha aumentado lo suficiente como para justificar la suspensión del tratamiento. Un "aumento" moderado en el tamaño de una o más lesiones no diana generalmente no es suficiente para la calificación de un estado de progresión inequívoco. Por lo tanto, la designación de progresión global basándose únicamente en el cambio en la enfermedad no diana frente a la EE o la RP de la enfermedad diana es extremadamente rara.

60 Cuando el sujeto solo tiene una enfermedad no medible: esta circunstancia se da en algunos ensayos de Fase 3 cuando no es criterio de entrada en el estudio tener una enfermedad medible. Los mismos conceptos generales se aplican en el presente documento como se ha indicado anteriormente; sin embargo, en este caso, no hay una evaluación de la enfermedad medible que se tenga en cuenta en la interpretación de un aumento en la carga de enfermedad no medible. Porque el empeoramiento de la enfermedad no diana no se puede cuantificar fácilmente (por definición: si todas las lesiones son verdaderamente no medibles), una prueba útil que se puede aplicar al evaluar los sujetos para la progresión inequívoca es considerar que el aumento en la carga de enfermedad global basado en el

cambio de la enfermedad no medible es de una magnitud comparable al aumento que sería necesario para declarar la EP para la enfermedad medible: es decir, un aumento en la carga tumoral que representa un aumento adicional del 73 % en el "volumen" (lo que equivale a un aumento del 20 % en el diámetro de una lesión medible). Los ejemplos incluyen un aumento en un derrame pleural de "pequeño" a "grande", un aumento en la enfermedad linfagítica localizada a generalizada, o puede describirse en los protocolos como "suficiente para requerir un cambio en la terapia". Si se observa una "progresión inequívoca", se debe considerar que el sujeto ha tenido EP global en ese momento. Si bien sería ideal tener criterios objetivos para aplicar a enfermedades no medibles, la propia naturaleza de esa enfermedad hace que sea imposible hacerlo: por lo tanto, el aumento debe ser sustancial.

- 5
- 10 La respuesta global debe evaluarse de acuerdo con la Tabla 7 para los sujetos con lesiones diana y con la Tabla 8 para sujetos con solo lesiones no diana:

Respuesta de la lesiones diana	Respuesta de lesiones no diana	Lesiones nuevas	Respuesta global
RC	RC	No	RC
RC	No RC/No EP	No	RP
RC	No evaluado	No	RP
RP	No EP o no evaluado por completo	No	RP
DT	No EP o no evaluado por completo	No	DT
No evaluado por completo	No EP	No	NE
EP	Cualquiera	Sí o no	EP
Cualquiera	EP	Sí o no	EP
Cualquiera	Cualquiera	Sí	EP

RC = Respuesta Completa, RP = Respuesta Parcial, EE = Enfermedad Estable, EP = Enfermedad Progresiva, NE = No Evaluable.

Respuesta de la lesiones no diana	Lesiones nuevas	Respuesta global
RC	No	RC
No RC/No EP	No	No RC/ no EP ^a
No evaluado por completo	No	NE
EP inequívoca	Sí o no	EP
Cualquiera	Sí	EP

RC = Respuesta Completa, RP = Respuesta Parcial, EE = Enfermedad Estable, EP = Enfermedad Progresiva, NE = No Evaluable.

^aSe prefiere no RC/no EP" frente a la "enfermedad estable" para la enfermedad no diana, ya que la EP se utiliza cada vez más como criterio de valoración para la evaluación de la eficacia en algunos ensayos, por lo que no se recomienda asignar esta categoría cuando no se pueden medir las lesiones.

15 Deterioro sintomático

Los sujetos con un deterioro global del estado de salud que requieran la suspensión del tratamiento sin evidencia objetiva de progresión de la enfermedad en ese momento deben informarse como "deterioro sintomático". Se debe hacer todo lo posible para documentar la progresión objetiva, incluso después de la suspensión del tratamiento. El deterioro sintomático no es un descriptor de una respuesta objetiva: es una razón para detener la terapia de estudio. El estado de respuesta objetivo de tales sujetos se determinará mediante la evaluación de la enfermedad diana y no diana.

- 20

Anexo C: criterios de respuesta revisados para el linfoma maligno

- 25 Se puede acceder en línea a los Criterios de respuesta revisados para el linfoma maligno del Grupo de Trabajo Internacional (Cheson, 2007) en: <http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/25/5/579> (hacer clic en "descarga manual" para ver el texto completo en PDF del manuscrito).

30

Anexo D: criterios del estado funcional

Puntuación	Descripción
0	Totalmente activo, capaz de llevar a cabo toda la función previa a la enfermedad sin restricciones
1	Actividad físicamente extenuante restringida, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, p. ej., pequeñas tareas domésticas, trabajo de oficina.
2	Ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar cualquier actividad laboral. Despierto y aproximadamente más del 50 % de las horas de vigilia.
3	Capaz de cuidar de sí mismo de manera limitada, confinado a la cama o silla más del 50% de las horas de vigilia.
4	Completamente inhabilitado. Incapaz de cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o silla
5	Muerto

Anexo E: directrices generales para el tratamiento de la hiperglucemia

- 5 La glucosa en ayunas se define como un nivel controlado ≥ 4 horas desde la última comida para la evaluación de la toxicidad limitante de la dosis y las decisiones de tratamiento clínico. Se debe instruir a los sujetos sobre cómo reconocer la hipoglucemia y la hiperglucemia. Cualquier sujeto que experimente hiperglucemia o síntomas asociados a la hiperglucemia debe ser tratado según el patrón de atención con interrupciones/reducciones del Compuesto A. A continuación, se describen directrices adicionales: 1. en caso de hiperglucemia persistente en ayunas (> 126 mg/dl o 14 mmol/l), o superior o igual al Grado 2, o en cualquier momento que el investigador considere apropiado, se recomienda iniciar el tratamiento con un AntiDiabético Oral (ADO); 2. en caso de hiperglucemia en ayunas de Grado ≥ 3 , el control debe realizarse en un ambulatorio hasta que la hiperglucemia pase a Grado ≤ 2 ; 3. en caso de hiperglucemia en ayunas persistente de Grado 3 (> 250 mg/dl o 27,8 mmol/l), se debe considerar la terapia con insulina junto con un ADO o sola. La insulina de acción prolongada solo debe utilizarse cuando el sujeto esté hospitalizado. El control de la glucosa debe continuar durante al menos 6 horas después de la administración de la insulina (de acción rápida o prolongada) debido a los posibles efectos de rebote. Se debe notificar al monitor médico; 4. en caso de glucemia en ayunas de Grado 4 (> 50 mg/dl o 27,8 mmol/l), el compuesto A se retendrá mientras se inicia la terapia con insulina. Se debe notificar al monitor médico. Las interrupciones del tratamiento de > 4 semanas requerirán la retirada del sujeto de este estudio; y 5. a discreción del investigador, se puede iniciar el control diario en el hogar a través de pruebas de punción digital (mientras se está en ayunas por la mañana). Los sujetos recibirán un glucómetro y formación sobre cómo realizar las pruebas de punción digital y documentarán los resultados en un diario que se revisará durante cada visita al ambulatorio. También se les instruirá sobre cómo ponerse en contacto con el personal del estudio inmediatamente en caso de un resultado de glucosa en ayunas alto (> 160 mg/dl u 8,9 mmol/l), en cuyo caso es necesaria una pronta evaluación en el ambulatorio; o llamar al ambulatorio y especificar en la visita al ambulatorio si es de Grado 3 o superior. En estos casos, puede ser aconsejable la opinión de un endocrinólogo sobre el tratamiento adecuado del sujeto.

Se deben suspender temporalmente el Glucophage y otras terapias con biguanidas cuando las evaluaciones radiológicas planificadas del tumor (p. ej., TC) supongan un contraste yodado. Goldberg, 2005; y Turina, 2006 son recursos sugeridos para el tratamiento de la hiperglucemia.

Anexo G: tratamiento de muestras biológicas (suplemento del manual de laboratorio)

35 Manipulación y conservación de muestras: todas las muestras de sangre y tejido recogidas para la investigación genética y de biomarcadores como parte de este estudio que no se agoten después del análisis se conservarán para su uso en la investigación hasta 5 años después de haberse completado el estudio. Con el consentimiento del sujeto, el periodo de conservación se prolongará hasta 20 años después de que se haya completado el estudio para su uso en investigaciones futuras para aprender más sobre el cáncer y otras enfermedades. Las muestras se conservarán en una instalación de laboratorio segura diseñada para el almacenamiento de muestras a largo plazo, con el control de acceso adecuado, sistemas de control y respaldo.

40 Codificación de muestras: todas las muestras de biomarcadores y de investigación genética se identificarán únicamente mediante un código (número de identificación del sujeto). Estas muestras no portarán ninguna otra información personal. El médico del estudio conservará la clave de código. Las muestras y la clave de código se mantendrán confidenciales y separadas. Los investigadores que realicen pruebas en las muestras solo verán el código y no verán ninguna información que identifique específicamente al sujeto.

50 Investigación sobre muestras de sangre y tejidos: las muestras de biomarcadores y de investigación genética serán analizadas por el patrocinador o por empresas contratadas por el patrocinador para determinar los efectos que el Compuesto A tiene sobre el sujeto y el cáncer del sujeto. Esto incluye determinar si los biomarcadores de células sanguíneas o células tumorales demuestran que el Compuesto A es biológicamente activo. Adicionalmente, las

muestras de ADN de sangre total y tejido tumoral se analizarán en busca de cambios genéticos que puedan correlacionarse con la respuesta del sujeto al fármaco.

5 Informes y disponibilidad de biomarcadores y resultados genéticos: los resultados de las pruebas de muestras de investigación genética y de biomarcadores no se compartirán con el sujeto, las empresas de seguros ni ningún otro tercero que no participe en el análisis de muestras descrito anteriormente. Los resultados no se archivan en los antecedentes clínicos del sujeto. Los resultados de las pruebas son solo para fines de investigación y no se utilizarán para tomar decisiones sobre la atención médica de rutina de un sujeto.

10 No se mencionarán los nombres e identificadores de los sujetos en publicaciones o informes, minimizando así la posibilidad de riesgos psicológicos o sociales que pudieran derivarse del conocimiento de este biomarcador e información genética, tales como el riesgo de empleabilidad o asegurabilidad o el riesgo de discriminación.

15 Mecanismo para solicitar la destrucción de muestras al retirar el consentimiento: si los sujetos retiran su consentimiento para participar en el estudio, adicionalmente, pueden solicitar que se destruyan sus muestras de biomarcadores y de investigación genética. En tales casos, un sujeto informará al médico del estudio que se ha retirado el consentimiento y solicitará la destrucción de cualquier muestra conservada no utilizada. El patrocinador destruirá todas las muestras no utilizadas. Sin embargo, si las muestras se analizaron antes de retirar el consentimiento, entonces el patrocinador puede seguir utilizando los datos ya disponibles.

20 Si los sujetos aceptan permitir que las muestras de biomarcadores y de investigación genética se conserven durante 20 años para futuras investigaciones, también son libres de revertir esa decisión en cualquier momento. El sujeto informará al médico del estudio que se ha retirado el permiso para que las muestras se utilicen en futuras investigaciones. El patrocinador destruirá todas las muestras no utilizadas. Sin embargo, si las muestras se analizaron antes de retirar el consentimiento, entonces el patrocinador puede seguir utilizando los datos ya disponibles.

Anexo H: características del modelo de regresión logística bayesiano

30 Se puede utilizar un modelo de regresión logística bayesiano adaptativo (MRLB, Neuenschwander, *et al.*, 2008) para el aumento escalonado de la dosis con control de sobredosis (AECCS, Babb *et al.*, 1988) para guiar el aumento escalonado de la dosis en este estudio.

35 Este anexo presenta métricas de desempeño (características operativas) que ilustran la precisión del diseño al estimar la DMT bajo varias relaciones de dosis-toxicidad a través de simulación informática. Además, se proporcionan recomendaciones del siguiente nivel de dosis por el MRLB con el principio de control de sobredosis bajo diferentes escenarios de resultados hipotéticos en cohortes tempranas (suponiendo tres pacientes evaluables en cada cohorte para simplificar) para mostrar cómo facilita las decisiones sobre el aumento escalonado de la dosis en el estudio.

40 Con respecto a las especificaciones y los resultados del estudio de simulación, se pueden prever características operativas que ilustren la precisión del diseño en la estimación de la DMT bajo varias supuestas relaciones verdaderas de dosis-toxicidad. Se realizan simulaciones (véase la FIG. 6) para el MRLB bajo cinco escenarios de relación verdadera de dosis-TLD: a. la relación entre la dosis y la TLD es una curva Pronunciada y la DMT se alcanza al nivel de dosis Inicial (PI); b. la relación entre la dosis y la TLD es una curva Pronunciada y la DMT se alcanza al nivel de dosis Medio (PM); c. la relación entre la dosis y la TLD es una curva Pronunciada y la DMT se alcanza al nivel de dosis final (PF); d. la relación entre la dosis y la TLD es una curva PLana y la DMT se alcanza al nivel de dosis Media (PLM) y e. la relación entre la dosis y la TLD es una curva PLana y la DMT se alcanza al nivel de dosis Final (PLF)

Tabla 10. P (TLD) para 5 escenarios simulados								
	P (TLD) a diferentes niveles de dosis (mg)							
Escenario	15	30	60	90	120	150	180	200
PI	0,0879	0,1647	0,2874	0,3800	0,4520	0,5094	0,5563	0,5829
PM	0,0015	0,008	0,0418	0,1045	0,1901	0,2874	0,3857	0,4478
PF	0,000	0,0004	0,0049	0,0224	0,0635	0,1362	0,2389	0,3184
PLM	0,0295	0,0677	0,1477	0,2239	0,2928	0,3539	0,4079	0,4402
PLF	0,0026	0,0106	0,0428	0,0935	0,1574	0,2284	0,3013	0,349

Las características operativas se revisan para investigar el rendimiento global del MRLB en cada escenario real. La Tabla 11 resume los resultados de las simulaciones realizadas:

Escenario/Método	N.º medio de sujetos	Proporción de sujetos con TLD	Probabilidad de recomendar una dosis con P verdadera (TLD)		
			0,16-0,33	≥ 0,33	<0,16
PI, N-CRM	20,14	0,23	0,73	0,13	0,15
PI, 3+3	15,35	0,23	0,60	0,11	0,29
PM, N-CRM	24,20	0,13	0,68	0,10	0,22
PM, 3+3	23,76	0,13	0,53	0,12	0,35
PF, N-CRM	26,33	0,10	0,53	0,00	0,47
PF, 3+3	26,81	0,09	0,51	0,00	0,49
PLM, N-CRM	22,90	0,16	0,51	0,11	0,38
PLM, 3+3	20,26	0,17	0,39	0,12	0,49
PLF, N-CRM	25,13	0,12	0,48	0,14	0,47
PLF, 3+3	24,77	0,12	0,42	0,11	0,53

5 En términos globales, el modelo MRLB especificado con anterioridad está funcionando razonablemente. Con un tamaño de muestra similar o un poco mayor, el modelo MRLB puede seleccionar la DMT en el intervalo objetivo con mayor probabilidad, especialmente para los escenarios "a", "b" y "d".

10 Con respecto a los escenarios hipotéticos de aumento escalonado de la dosis en las primeras cohortes, además de las características operativas globales estudiadas anteriormente, el diseño debe tomar decisiones razonables durante un estudio basándose en las toxicidades observadas. Una vez completada una cohorte dada, la decisión de aumentar escalonadamente la dosis y la dosis real escogida para la siguiente cohorte dependerán de la recomendación del MRLB según el principio AECCS y la revisión médica de los datos clínicos y de laboratorio disponibles.

15 En la Tabla 12, se enumeran algunos escenarios para ilustrar el aumento escalonado de la dosis hasta la tercera cohorte de dosis utilizando el MRLB de 2 parámetros. Se supone que cada cohorte tiene al menos 3 pacientes evaluables. Si algún paciente experimenta una TLD, el aumento de la dosis no será superior al 50 % para cualquier aumento escalonado de la dosis posterior. El modelo MRLB está funcionando razonablemente para los escenarios hipotéticos de aumento escalonado de la dosis.

Escenario	Antecedentes de dosis (mg)	N.º de TLD/n.º de Paciente	Siguiente dosis por N-CRM (mg)
1	15	0/3	30
	30	0/3	60
3	15	0/3	30
	30	1/3	30
4	15	0/3	30
	30	2/3	15
5	15	0/3	30
	30	0/3	60
	60	0/3	90
6	15	0/3	30
	30	0/3	60
	60	1/3	60

20 El modelo de regresión logística bayesiano permite incorporar la información preclínica, así como actualizar la dosis recomendada basado en todos los datos de seguridad del estudio. Al revisar las métricas presentadas en la tabla, se puede ver que el modelo no es sensible a diferentes escenarios de verdad. En general, este modelo es conservador debido al criterio de control de sobredosis. En todos los escenarios, las probabilidades de recomendar una dosis con una P(TLD) verdadera ≥33 % como DMT son mucho menores que las probabilidades de recomendar una dosis con una P(TLD) verdadera entre el 16 %-33 % como DMT.

25

Las recomendaciones sobre el estudio basadas en el modelo coinciden con el proceso de toma de decisiones clínicas, y deben ser consideradas junto con otra información clínica disponible por parte del equipo de ensayo clínico del

patrocinador y los investigadores del estudio al decidir los niveles de dosis que se probarán para determinar la DMT.

Ejemplo 13. Efectos sinérgicos del Compuesto A y el inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) romidepsina en un xenoinjerto pancreático en modelo de ratón PA0165

5 La proteína de bromodominio BET BRD4 se ha implicado en la regulación de las vías metabólicas del páncreas. La expresión de BRD4 está significativamente regulada al alza en las estirpes celulares de adenocarcinoma ductal pancreático, en comparación con la de las células epiteliales del conducto pancreático humano. Además, los estudios muestran que BRD4 potencia la proliferación de células de adenocarcinoma ductal pancreático y mejora la resistencia a algunos agentes quimioterapéuticos, tales como la gemcitabina. Por lo tanto, la inhibición de BRD4 es prometedora para los tratamientos contra el cáncer de páncreas. Esto condujo a un experimento de eficacia *in vivo* para comprender si la inhibición de BRD4 mediada por el Compuesto A podría sensibilizar a las células tumorales pancreáticas al tratamiento del inhibidor de HDAC Romidepsina.

15 Se trataron cohortes de ratones IDCG-NOD y de 4 a 6 semanas de vida portadores de PA0165 con 1,5 mg/kg de Romidepsina por vía intravenosa (i.v.) x 3 Q4D; Compuesto A a 25 mg/kg por vía oral QD 3 días y luego 4 días de descanso; o con una combinación de Compuesto A a 25 mg/kg por vía oral QD 3 días y luego 4 días de descanso y Romidepsina a 1,5 o 0,75 mg/kg i.v. Q7D. El tratamiento duró 21 días. Se observaron inhibiciones significativas del crecimiento tumoral, medidas por los volúmenes tumorales, para todos los grupos de tratamiento (FIG. 8). La Romidepsina sola indujo una ICT significativa del 45 %. El compuesto A solo indujo una ICT significativa del 38 %. La combinación del Compuesto A y la Romidepsina demostró sinergia y fue significativamente superior a todas las demás pautas en términos de ICT (68 % con el Compuesto A junto con 1,5 mg/kg de Romidepsina; 65 % con el Compuesto A junto con 0,75 mg/kg de Romidepsina). Todos los grupos de tratamiento perdieron una cantidad sustancial de peso entre el Día 10 y el Día 15, y luego se recuperaron. Los grupos de tratamiento con Compuesto A solo o combinado muestran una tasa de supervivencia significativamente mayor que el grupo de tratamiento de solo Romidepsina (FIG. 9). En el Día 30 después del tratamiento inicial, la tasa de supervivencia para el grupo de tratamiento con Romidepsina sola fue de aproximadamente el 10 %. Por el contrario, las tasas de supervivencia para los grupos de tratamiento con Compuesto A solo o combinado fueron de aproximadamente el 70 %. No hubo diferencia significativa en la tasa de supervivencia entre los grupos de tratamiento con Compuesto A solo y combinado.

30 Ejemplo 14. Efectos sinérgicos del Compuesto A y paclitaxel Abraxane unido a proteína en un modelo de ratón con xenoinjerto pancreático PA0165

35 La proteína de bromodominio BET BRD4 se ha implicado en la regulación de las vías metabólicas del páncreas. La expresión de BRD4 está significativamente regulada al alza en las estirpes celulares de adenocarcinoma ductal pancreático, en comparación con la de las células epiteliales del conducto pancreático humano. Además, los estudios muestran que BRD4 potencia la proliferación de células de adenocarcinoma ductal pancreático y mejora la resistencia a algunos agentes quimioterapéuticos, tales como la gemcitabina. Por lo tanto, la inhibición de BRD4 es prometedora para los tratamientos contra el cáncer de páncreas. Esto condujo a un experimento de eficacia *in vivo* para comprender si la inhibición de BRD4 mediada por el Compuesto A podría sensibilizar a las células tumorales pancreáticas al tratamiento de paclitaxel Abraxane unido a proteína.

45 Se trataron cohortes de ratones IDCG-NOD y portadores de PA0165 con Abraxane a 10 mg/kg, i.v. x 3 Q4D; Compuesto A a 25 mg/kg por vía oral QD 3 días y luego 4 días de descanso; o con una combinación de Abraxane a 10 mg/kg i.v. Q7D y Compuesto A a 25 o 12,5 mg/kg por vía oral QD 3 días y luego 4 días de descanso. El tratamiento duró 21 días. Se observaron inhibiciones significativas del crecimiento tumoral, medidas por los volúmenes tumorales, para todos los grupos de tratamiento (FIG. 10). El Abraxane solo indujo una ICT significativa del 55 %. El compuesto A solo indujo ICT significativas del 49,3 %. La combinación del Compuesto A y Abraxane demostró sinergia y fue significativamente superior a todas las demás pautas en términos de ICT (78,1 % con el Abraxane junto con 25 mg/kg de Compuesto A; 79,1 % con Abraxane junto con 12,5 mg/kg de Compuesto A). Se observó una pérdida de peso moderada durante parte del estudio en todos los grupos; Pérdida de peso corporal observada en los ratones con tumores de mayor tamaño. Los grupos de tratamiento combinado mostraron tasas de supervivencia significativamente mayores en comparación con los grupos de tratamiento individuales (FIG. 11). En el Día 41 después del tratamiento inicial, la tasa de supervivencia para el grupo de tratamiento con solo Abraxane fue del 0 % y para el grupo de tratamiento con solo el Compuesto A, de aproximadamente el 20 %. Por el contrario, la tasa de supervivencia para los grupos de combinación fue de aproximadamente el 60 % con el tratamiento de Abraxane junto con 25 mg/kg del Compuesto A y del 70 % con Abraxane junto con 12,5 mg/kg del Compuesto A, respectivamente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una combinación de medicamentos para usar en el tratamiento del cáncer o de enfermedades neoplásicas, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de proteína de bromodominio y extraterminal (BET), y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente quimioterapéutico que no inhibe directamente BET, en donde el al menos un inhibidor de proteína de bromodominio y extraterminal (BET) es 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-isoquinolin-1-ona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el agente quimioterapéutico es temozolomida.
- 10 2. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en la que la combinación del inhibidor de BET y el agente quimioterapéutico proporciona una reducción sinérgica de la proliferación celular en un tumor del paciente o un aumento sinérgico de la apoptosis en un tumor, en comparación con solo el inhibidor de BET o solo el agente quimioterapéutico.
- 15 3. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de BET y el agente quimioterapéutico combinados es al menos un 50 % menor que la cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno cuando el inhibidor de BET y el agente quimioterapéutico se usan individualmente.
- 20 4. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en donde el cáncer o la enfermedad neoplásica se seleccionan del grupo que consiste en carcinoma de línea media con NUT, linfoma de Burkitt, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, melanoma, glioblastoma y meduloblastoma.
5. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en donde el cáncer o la enfermedad neoplásica es glioblastoma.
- 25 6. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en donde el cáncer es resistente a la temozolomida.
7. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en la que el al menos un inhibidor de BET está formulado para la administración oral.
- 30 8. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en la que el al menos un inhibidor de BET y el agente quimioterapéutico se administran simultáneamente.
9. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en la que el al menos un inhibidor de BET y el agente quimioterapéutico se administran secuencialmente.
- 35 10. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en la que el inhibidor de BET está presente en una cantidad para potenciar el efecto terapéutico del agente quimioterapéutico.

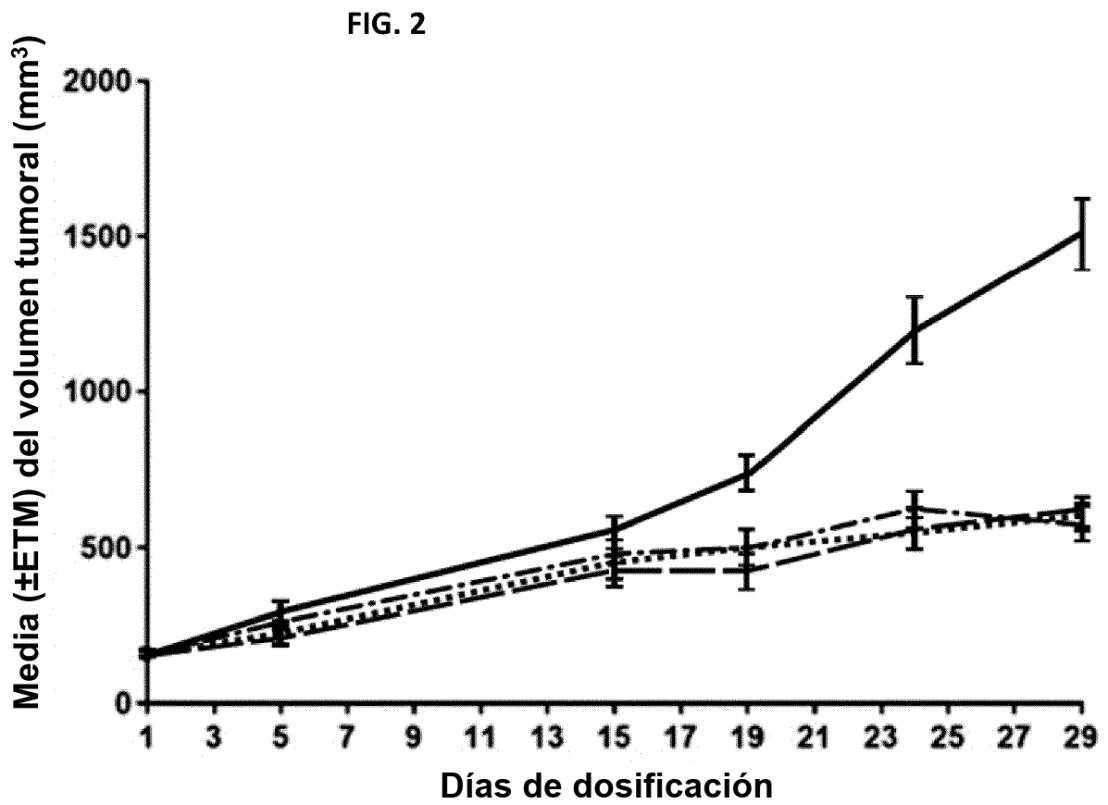
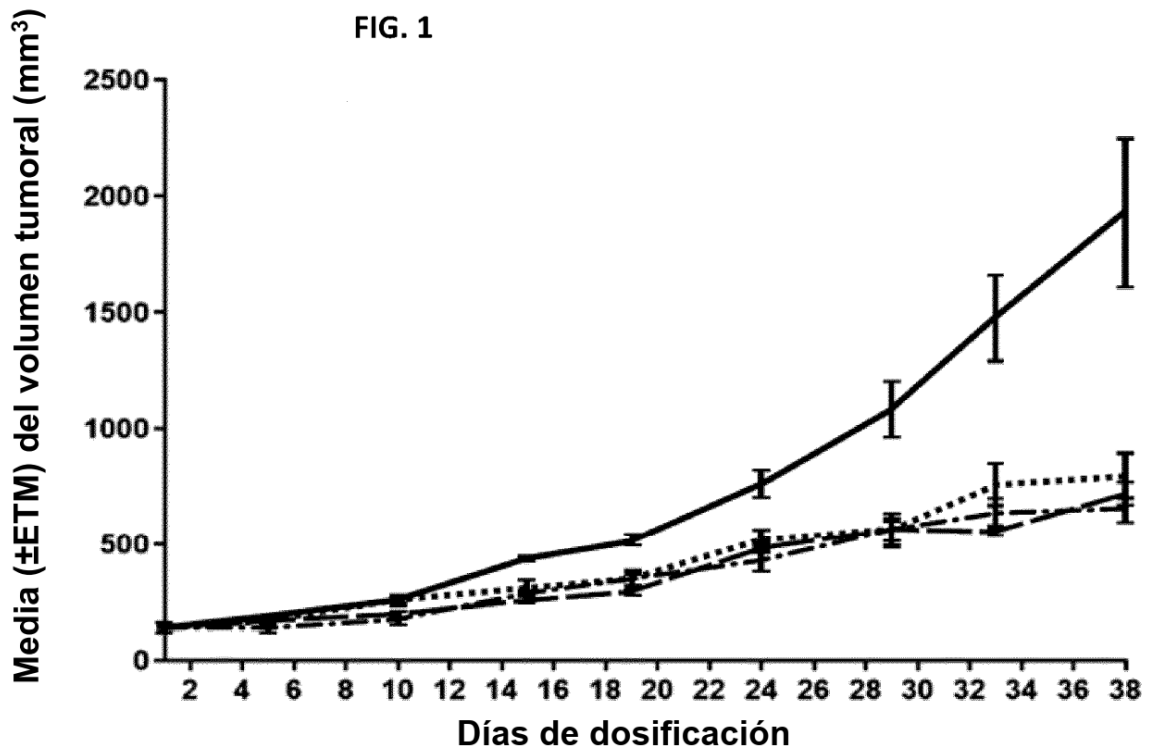


FIG. 3

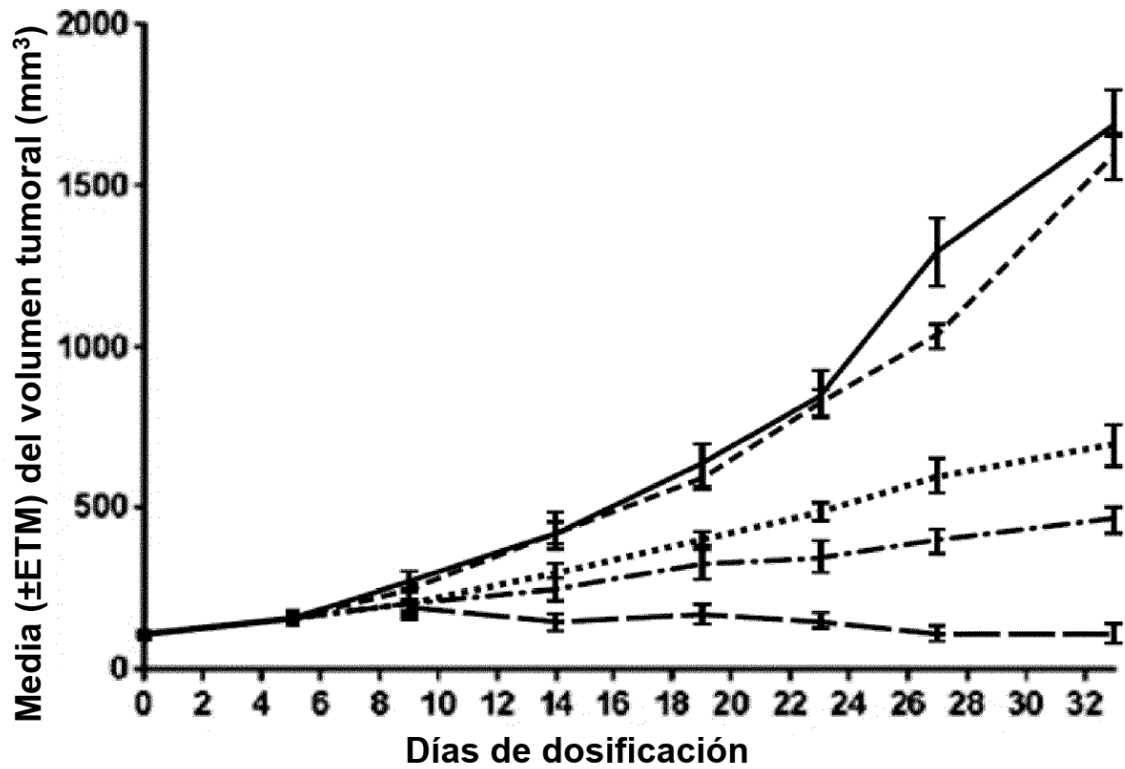


FIG. 4

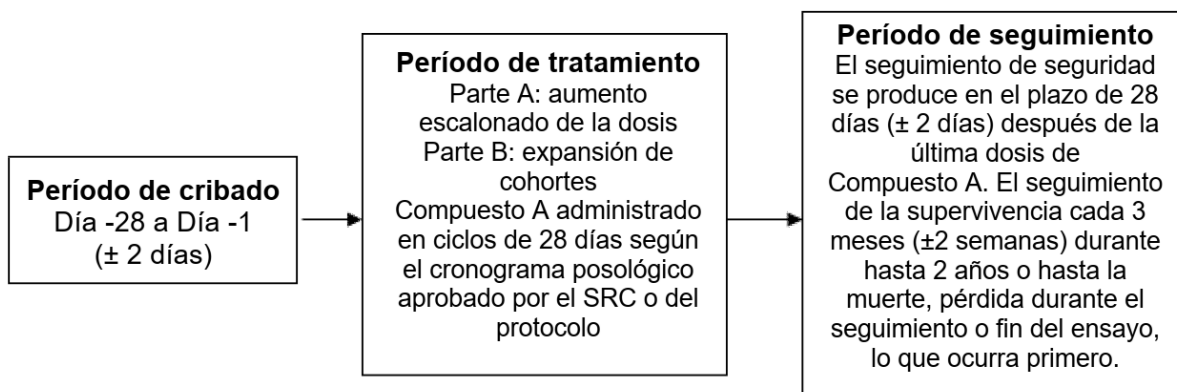


FIG. 5

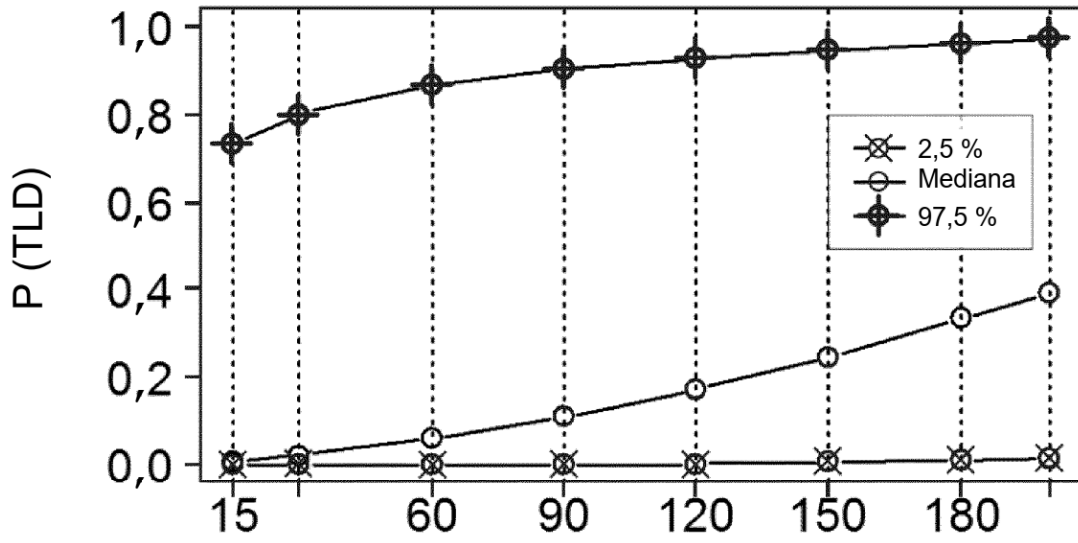


FIG. 6

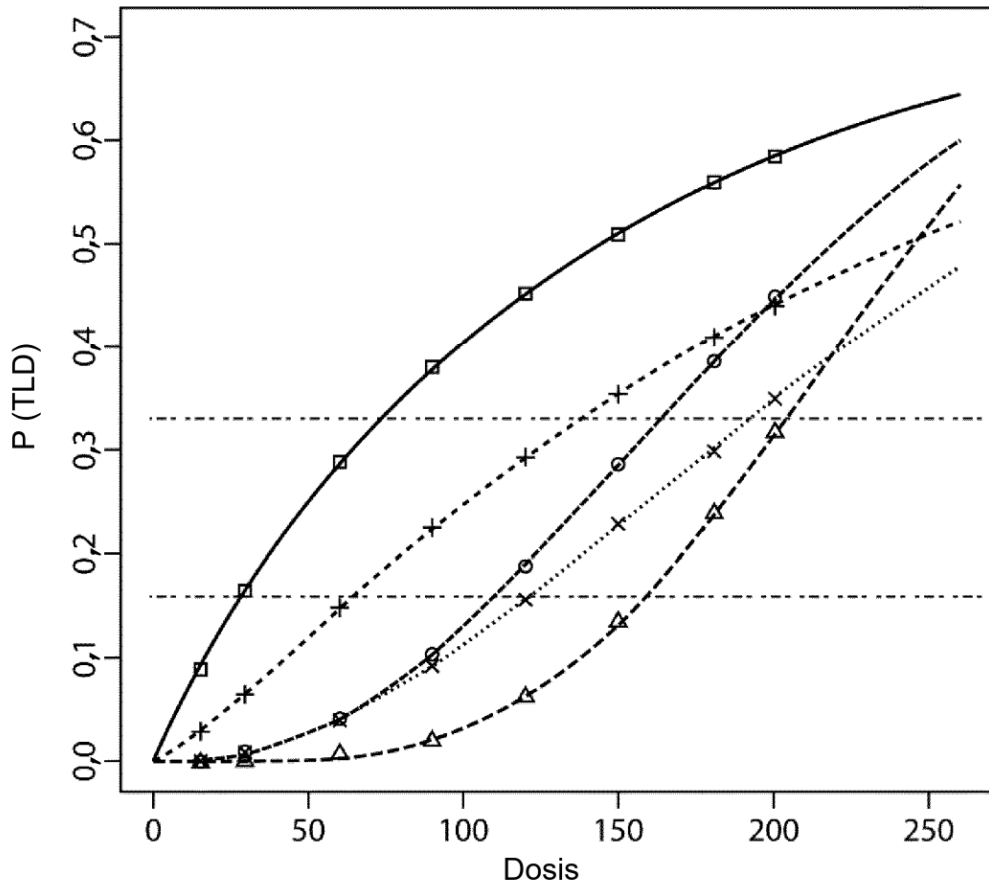
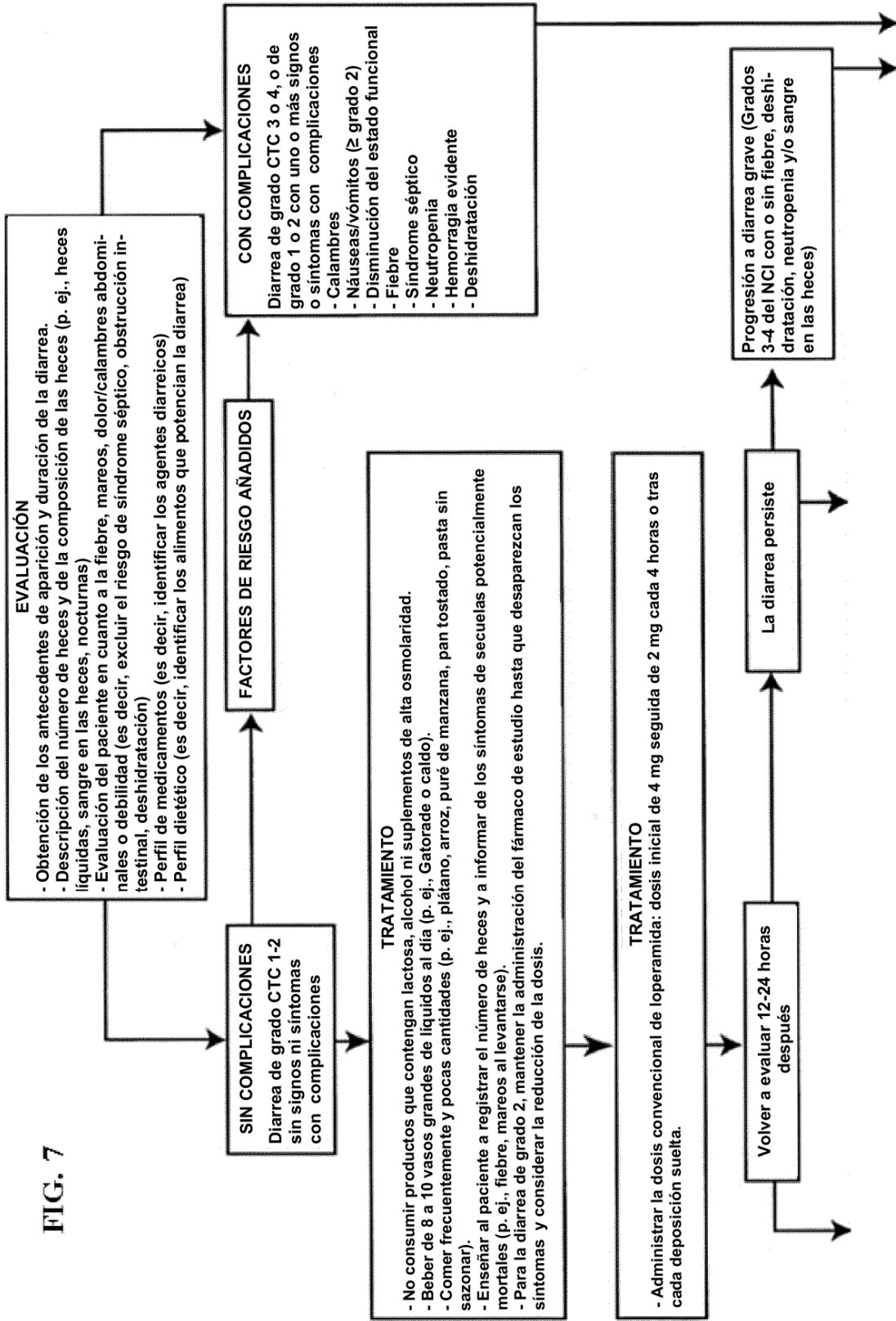
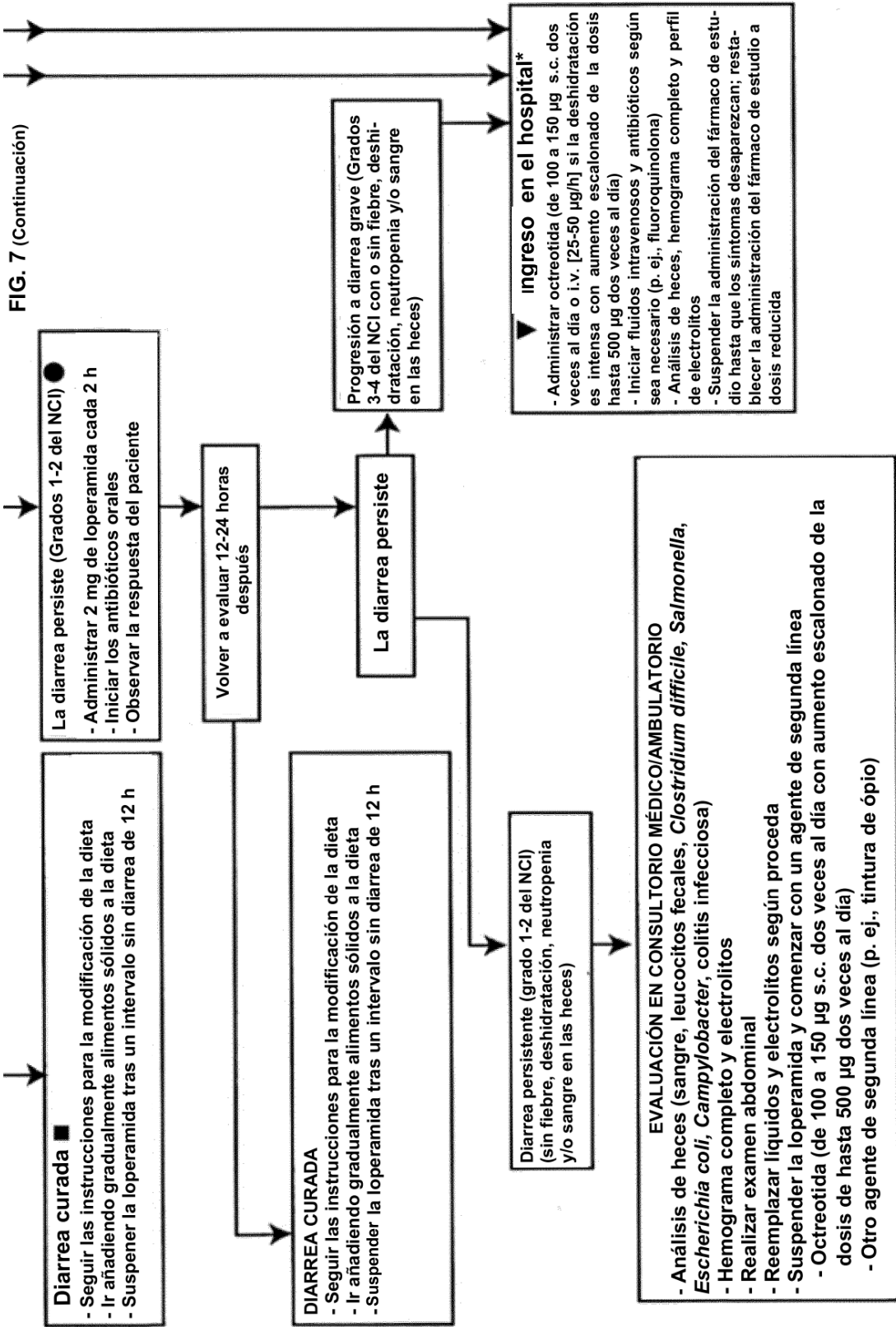


FIG. 7





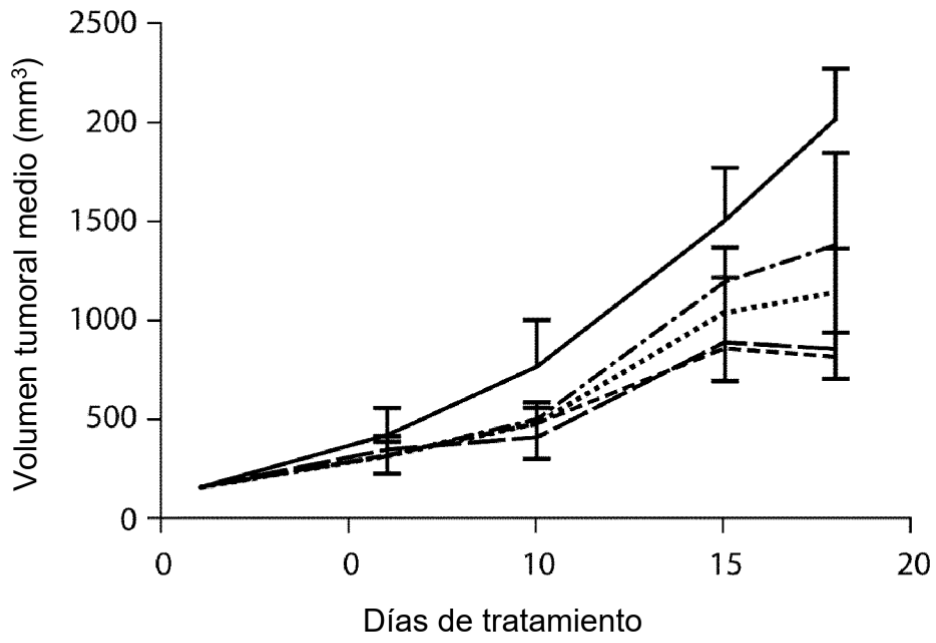


FIG. 9

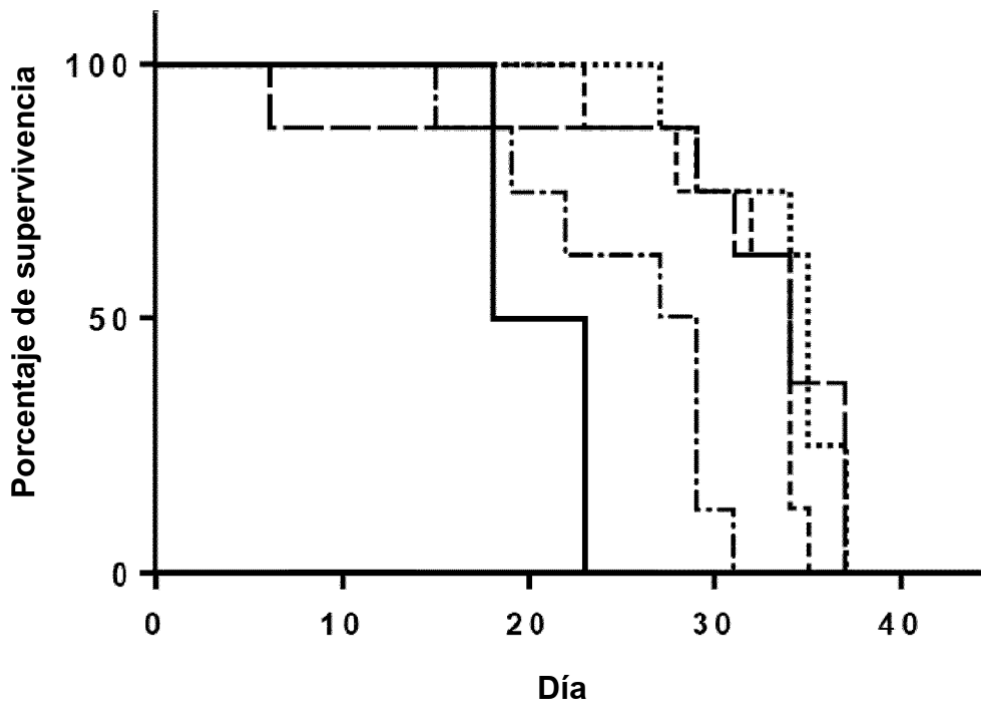


FIG.10

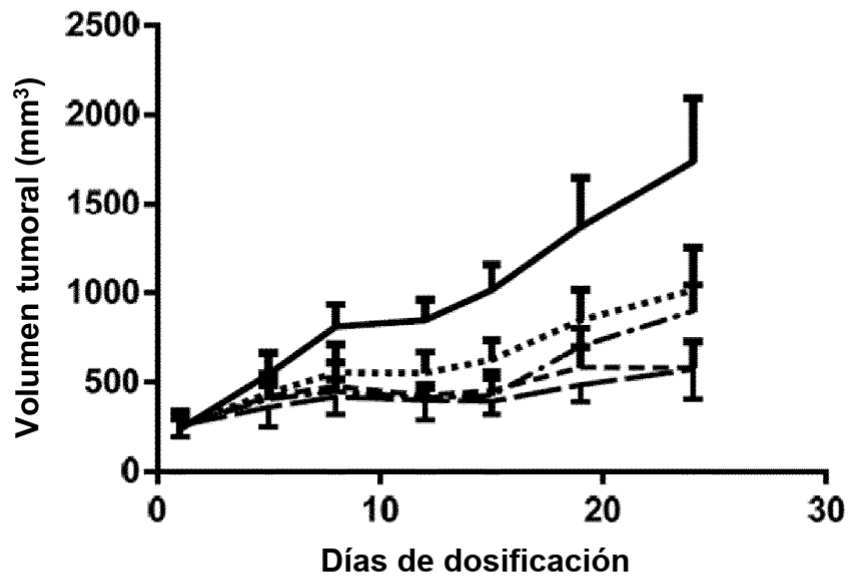


FIG.11

