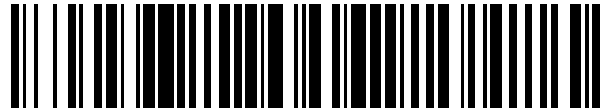


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 468**

51 Int. Cl.:

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2011 E 11168376 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2012 EP 2392329**

54 Título: **Composiciones para uso en el tratamiento del síndrome mielodisplásico**

30 Prioridad:

07.06.2010 US 352374 P
16.05.2011 US 108756

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2013

73 Titular/es:

TELIK, INC. (100.0%)
700 Hansen Way
Palo Alto, CA 94304, US

72 Inventor/es:

BROWN, GAIL L. y
MENG, LIXIN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 396 468 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

Composiciones para uso en el tratamiento del síndrome mielodisplástico.

Campo de la invención

La invención se refiere a composiciones para uso en el tratamiento del síndrome mielodisplástico.

5 Fundamento de la invención

El (los) síndrome(s) mielodisplástico(s) [abreviadamente MDS por la expresión inglesa *Myelodysplastic syndrome(s)*] se refiere(n) a un grupo heterogéneo de trastornos de las células madres hematopoyéticas caracterizado por hematopoyesis ineficaz (producción de glóbulos rojos) que implica unos o más linajes celulares (glóbulos rojos, leucocitos o plaquetas) y un riesgo variable de transformación en leucemia mieloide aguda (abreviadamente AML por la expresión inglesa *Acute Myeloid Leukemia*). Este síndrome se hace más común con la edad. Se estima que la MDS afecta aproximadamente a 300.000 personas en todo el mundo. De acuerdo con la *American Cancer Society*, solo en los Estados Unidos se diagnostican cada año 10.000 a 20.000 nuevos casos de MDS. Las tasas de supervivencia usando las terapias habituales varían desde 6 meses a 6 años en pacientes que requieren frecuentemente transfusiones de sangre para tratar la enfermedad.

15 Actualmente, han sido aprobados por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) tres fármacos para tratar la MDS. La lenalidomida está indicada para el tratamiento de pacientes con MDS dependientes de transfusiones, que tienen la delección 5q (abreviadamente del(5q), y enfermedad de riesgo inferior, mientras que la azacitidina y la decitabina están aprobadas para todas las categorías. Con la excepción de los pacientes con del(5q), la tasa de respuesta es aproximadamente 50%, lo que resalta la necesidad de pruebas clínicas de nuevos agentes.

20 El ezatiostat y sus sales se describen en la patente de EE.UU. N° 5.763.570. El ezatiostat tiene el nombre químico según la IUPAC: (2S)-2-amino-5-[[[(2R)-3-bencilulfanil-1-[[[(1R)-2-etoxi-2-oxo-1-feniletil]amino]-1-oxo-propan-2-il]amino]-5-oxopentanoato de etilo.

25 Un ejemplo de una sal del ezatiostat es la sal hidrocloreto, hidrocloreto de ezatiostat (*United States Approved Name* abreviadamente USAN), que tiene el peso molecular 566,1, la marca registrada Telintra®, y el número de registro en el Chemical Abstract Service (CAS) 286942-97-0. La solicitud de patente de EE.UU. N° 13/041.136, presentada el 4 de marzo de 2011, describe un solvato y polimorfos del hidrocloreto de ezatiostat.

30 El hidrocloreto de ezatiostat ha sido evaluado para el tratamiento de la MDS, en un estudio en fase I-IIa usando una formulación liposómica (Patente de EE.UU. N° 7.029.695), según se ha informado en la *2005 Annual Meeting of the American Society for Hematology* (Abstract N° 2250) y por Raza et al., en *Journal of Hematology & Oncology*, 2:20 (publicado en línea el 13 de mayo de 2009); y en un estudio en fase I usando una formulación en comprimidos, como se ha informado en la *2007 Annual Meeting of the American Society for Hematology* (Abstract N° 1454) y por Raza et al., en *Blood*, 113:6533-6540 (prepublicado en línea el 27 de abril de 2009), y en un informe del caso de un solo paciente por Qudus et al., en *Journal of Hematology & Oncology*, 3:16 (publicado en línea el 23 de abril de 2010).

35 Sumario de la invención

40 La invención se refiere al descubrimiento del problema consistente en que pacientes con un síndrome mielodisplástico que han sido tratados con un inhibidor de la DNA-metiltransferasa no respondían al tratamiento con hidrocloreto de ezatiostat. La invención se basa además en el descubrimiento sorprendente de que la tasa de respuesta al hidrocloreto de ezatiostat está aumentada en pacientes que tenían tratamiento con lenalidomida antes de la administración de hidrocloreto de ezatiostat.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención se dirige a una composición que comprende ezatiostat o una de sus sales para uso en el tratamiento de un síndrome mielodisplástico en un paciente que ha sido tratado con un inhibidor de DNA-metiltransferasa, en donde se administra lenalidomida a dicho paciente antes y/o simultáneamente con la administración de dicha composición.

45 En algunas realizaciones, el ezatiostat o una de sus sales se administra en un régimen de dosis descrito en la solicitud de patente de EE.UU. N° 13/108.752, titulada: "COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR EL SÍNDROME MIELODISPLÁSTICO", presentada el 16 de mayo de 2011 con el número de expediente del agente 056274-4301, y que reivindica prioridad de la solicitud de patente provisiona de EE.UU. 61/352.371, presentada el 7 de junio de 2010. Por ejemplo, el ezatiostat o una de sus sales puede ser administrado en ciclos de 2 gramos/día por vía oral durante 3 semanas si/una semana no, o ciclos de 3 gramos/día por vía oral 2 semanas si/1 semana no. Pueden usarse dosis equivalentes de ezatiostat para el propio ezatiostat u otras sales del ezatiostat, o para otras vías de administración.

En una realización, el ezatiostat o una de sus sales se pueden administrar como una formulación en comprimidos. Dicha formulación en comprimidos se describe en la solicitud de patente de EE.UU. 13/075.116, presentada el 29 de

marzo de 2011, titulada "FORMULACIÓN EN COMPRIMIDOS DE EZATIOSTAT".

En otro aspecto, la invención proporciona una composición para tratar un síndrome mielodisplástico en un paciente que ha sido tratado con un inhibidor de DNA-metiltransferasa, comprendiendo dicha composición lenalidomida, ezatiostat o una de sus sales, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 En incluso otro aspecto la invención proporciona un kit de partes para tratar un síndrome mielodisplástico en un paciente que ha sido tratado con un inhibidor de DNA-metiltransferasa, comprendiendo dicho kit una primera composición que comprende lenalidomida y una segunda composición que comprende ezatiostat o una de sus sales.

Estas y otras realizaciones de la invención se describen adicionalmente en el texto que sigue.

10 Descripción detallada de la invención

Antes de describir la invención con mayor detalle se definirán primeramente los siguientes términos.

- 15 Ha de entenderse que la invención no está limitada a las realizaciones particulares descritas, como tales, que naturalmente pueden variar. También ha de entenderse que la terminología usada en la presente memoria es con los fines de describir solamente realizaciones particulares, y no han de entenderse como limitativas, puesto que el alcance de la presente invención estará limitado solamente por las reivindicaciones anexas.

Debe advertirse que tal como se usan en la presente parte descriptiva de la memoria y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una", "uno" y "el" y "la" incluyen referencias a plurales a menos que el contexto sugiera claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia de "un inhibidor de DNA-metiltransferasa" incluye una pluralidad de inhibidores de DNA-metiltransferasas (IDMT).

20 1. Definiciones

A menos que se indique otra cosa, todos los términos científicos y técnicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado usualmente entendido por una persona con experiencia ordinaria en la técnica a la que pertenece la invención. Como se usan en la presente memoria los términos siguientes tienen los siguientes significados.

- 25 Los términos "que comprende" o "comprende" significan que las composiciones y los usos incluyen los elementos citados, pero no excluyen otros. "Que consiste esencialmente en" cuando se usa para definir composiciones y usos, significará excluir otros elementos de cualquier significado esencial para la combinación para el fin establecido. Así, una composición que consiste esencialmente en los elementos que se han definido antes no excluiría otros materiales o etapas que no afecten materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y nueva(s) de la invención reivindicada. "Que consiste en" significa excluir más que los elementos trazas de otros ingredientes y etapas de métodos sustanciales. Las realizaciones definidas en cada uno de estos términos de transición están dentro del
- 30 alcance de la invención.

El término "aproximadamente" cuando se usa delante de un concepto numérico, por ejemplo, temperatura, tiempo, cantidad y concentración, que incluyen intervalo, indica aproximaciones que pueden variar (+) o (-) 15%, 10%, 5% o 1 %.

- 35 La "lenalidomida" (Revlimid®, también conocido como Revamid en el Reino Unido) es un agente inmunomodulador con propiedades antiangiogénicas y antineoplásicas. Tiene el nombre químico 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona o 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisindolina o 3-(7-amino-3-oxo-1H-isindol-2-il)piperidina-2,6-diona, y el número de registro CAS 191732-72-6. La lenalidomida está indicada para el tratamiento de pacientes con MDS dependientes de transfusiones debido a un riesgo bajo a intermedio de nivel 1 asociado con una anomalía citogenética por la delección 5q. La lenalidomida está disponible en cápsulas de 5 miligramos (mg),
- 40 10 mg, 15 mg y 25 mg para administración oral.

- El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de lenalidomida o ezatiostat o una de sus sales que es la cantidad suficiente para efectuar el tratamiento, como se ha definido en la presente memoria, cuando se administra a un sujeto que necesite dicho tratamiento. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz será
- 45 hasta 3,5 gramos (g) al día de ezatiostat o una de sus sales administrada. Preferiblemente, el ezatiostat o una de sus sales se administra en una cantidad de 2 gramos al día y, más preferiblemente, se administra dos veces al día en dosis iguales de 1 gramo. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz es particularmente relevante cuando se el régimen de tratamiento es para 3 semanas de administración de ezatiostat o una de sus sales seguido por una semana sin administración del fármaco. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz será hasta 3 gramos
- 50 de ezatiostat o una de sus sales administrada en una sola dosis, o en 2 dosis diarias iguales de hasta 1,5 gramos. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz es particularmente relevante cuando el régimen de tratamiento es para 2 semanas de administración de ezatiostat o una de sus sales seguido por una semana sin administración del fármaco. Preferiblemente, el régimen de dosificación emplea 2 gramos de ezatiostat o una de sus sales administrado en una cantidad de dosis de 1 gramo dos veces al día bien sea bajo administración continua o con administración
- 55 durante 3 semanas seguido por una semana sin administración del fármaco.

En una realización preferida la cantidad terapéuticamente eficaz proporcionará resultados eficaces en al menos alrededor de 10 % de la población tratada, y preferiblemente al menos aproximadamente 15 %.

Como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento del MDS en un paciente que produce uno o más de los siguientes:

- 5
- inhibir el MDS, es decir, detener o suprimir el desarrollo de los síntomas (por ejemplo, la necesidad de transfusión de sangre, el recuento sanguíneo anómalo, y similares); y/o
 - aliviar el MDS, es decir, provocar la remisión de los síntomas.

Como se usa en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a mamíferos e incluye el ser humano y mamíferos no humanos.

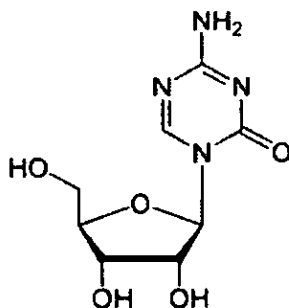
10 2. Composición

En un aspecto, la invención se dirige a una composición para uso en tratar un síndrome mielodisplásico (MDS) en un paciente con MDS que ha sido tratado con un inhibidor de DNA-metiltransferasa (IDMT).

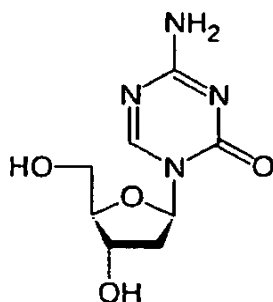
15 Los IDMT, también conocidos como agentes desmetilantes, son una clase de agentes que inhiben la metilación del DNA a través de la inhibición de la actividad de las DNA-metiltransferasas. La metilación del DNA es un mecanismo principal que regula la expresión de los genes en las células. Cuando hay un aumento en la metilación del DNA esto puede dar como resultado el bloqueo de la actividad de los "genes supresores" que regulan la división y el crecimiento celular.

20 Ejemplos de IDMT incluyen análogos del nucleósido desoxicitidina, tal como azacitidina (5-azacitidina), decitabina (5-aza-2'-desoxicitidina), 1-β-d-arabinofuranosil-5-azacitosina y dihidro-5-azacitidina; y oligodesoxinucleótidos antisentido, tales como MG98 (de MGI Pharma, Inc.), que se dirige contra la región 3'-no traducida del mRNA de la enzima DNA-metiltransferasa-1 y se encuentra actualmente en estudio clínico. Otros IDMT se describen en el trabajo de Lyko F y Brown R., *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005; 97(20):1498-1506.

La 5-azacitidina (o azacitidina (DCI), Vidaza®, número de registro en el CAS 320-67-2), es un análogo de citidina tiene la fórmula:

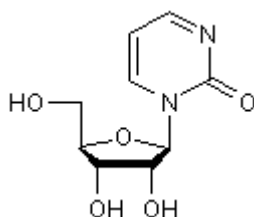


25 La decitabina (o 5-aza-2'-desoxicitidina, Dacogen®, número de registro en el CAS 2353-33-5), es un análogo del nucleósido citosina (citidina) y el derivado desoxi de azacitidina, que tiene la fórmula:



Tanto la azacitidina como la decitabina se usan en el tratamiento del síndrome mielodisplásico.

30 La zebularina (número de registro en el CAS 3690-10-6) es otro IDMT, que tiene la fórmula:



Las IDMT causan muchos efectos secundarios, incluyendo, pero sin limitación: bajos recuentos de células sanguíneas (en los que temporalmente pueden estar disminuidos los leucocitos, los glóbulos rojos y las plaquetas, lo cual puede poner al paciente en una situación de mayor riesgo de infección, anemia y/o hemorragias, y puede aumentar la necesidad de transfusiones de sangre o de plaquetas), fatiga, fiebre, náuseas, enfriamiento, pequeñas manchas rojas o púrpuras en la piel causadas por hemorragias (que puede ocurrir con bajo recuento de plaquetas), resfriado, diarrea, hiperglicemia, dolor de cabeza, sueño dificultoso, hinchamiento, baja nivel de albúmina, bajo nivel de magnesio, bajo nivel del potasio, moratones, sarpullidos, bajo nivel de sodio, mareos, achaques generalizados, soplo cardíaco, falta de apetito, dolor de garganta, dolor abdominal, alto nivel de bilirrubina en sangre, alto nivel de potasio, llagas en la boca, modorra, análisis sanguíneos de la función hepática anómalos, confusión, ansiedad, picores y pirosis.

Debido a estos efectos secundarios, algunos pacientes que están en tratamiento con una IDMT preferirían cambiar a otra terapia, pues algunos de estos pacientes no pueden continuar con la terapia de IDMT y deben cambiar a otro agente para tratar el MDS. También es deseable para pacientes que no responden o responden insatisfactoriamente a un IDMT cambiar a otra terapia para el MDS. Otras pacientes de MDS a los que ha sido administrado un IDMT para tratar un tumor, pueden necesitar otra terapia para el MDS distinta a un IDMT. Sin embargo, se ha encontrado inesperadamente en una prueba clínica que el hidrocloreuro de ezatiostat, un potencial agente para el MDS, no exhibía eficacia en pacientes que habían estado expuestos previamente a tratamiento con un IDMT. Como se muestra en la Tabla 2, ninguno de los pacientes evaluables en ese estudio que había estado expuesto a al menos un IDMT antes de la administración de hidrocloreuro de ezatiostat respondió al hidrocloreuro de ezatiostat, mientras que la tasa de respuesta al hidrocloreuro de ezatiostat en pacientes sin exposición previa a un tratamiento con un IDMT es aproximadamente 22 %. Tales resultados limitan la elección en seleccionar una terapia alternativa para reemplazar el IDMT.

Este problema inesperado puede ser resuelto por el sorprendente descubrimiento de que la administración de lenalidomida antes y/o usualmente con la administración de hidrocloreuro de ezatiostat a pacientes con MDS que han estado expuestos previamente a un IDMT pueden retener el efecto terapéutico del hidrocloreuro de ezatiostat en tratar un MDS. Como se muestra en la Tabla 2, la tasa de respuesta a hidrocloreuro de ezatiostat se recuperó a aproximadamente 20 % en pacientes que fueron tratados tanto con lenalidomida como con un IDMT antes de la administración del hidrocloreuro de ezatiostat.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende ezatiostat o una de sus sales para uso en tratar un síndrome mielodisplástico en un paciente que ha sido tratado con un inhibidor de DNA-metiltransferasa, en donde se administra lenalidomida a dicho paciente antes de y/o simultáneamente con la administración de dicha composición.

En algunas realizaciones el paciente ha sido tratado con al menos una dosis de IDMT. En algunas realizaciones el paciente ha sido tratado con el IDMT durante al menos 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, o 6 días. En algunas realizaciones el paciente ha sido tratado con el IDMT durante al menos una semana, dos semanas o tres semanas. En algunas realizaciones, el paciente ha completado al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 ciclos de tratamiento. En algunas realizaciones el tratamiento con IDMT es inmediatamente antes de la administración de ezatiostat o una de sus sales. Como se usa en la presente memoria "inmediatamente" significa que la última dosis de IDMT se administra no más de aproximadamente un día antes de la primera administración de ezatiostat o una de sus sales. En algunas realizaciones el tratamiento con IDMT es menos que 1 semana antes de la administración de ezatiostat o una de sus sales. En algunas realizaciones el tratamiento con IDMT es menos de 1 mes antes de la administración de ezatiostat o una de sus sales. En algunas realizaciones el tratamiento con IDMT es menos de 2 meses, 6 meses o 12 meses antes de la administración de ezatiostat o una de sus sales.

En algunas realizaciones el paciente necesita tratamiento simultáneo con IDMT y ezatiostat o una de sus sales.

En algunas realizaciones la lenalidomida se administra antes de la administración de ezatiostat o una de sus sales. Un programa de tratamiento típico con lenalidomida implica un ciclo de 28 días, durante los cuales se administra lenalidomida una vez al día cada 21 días (3 semanas) seguido por una interrupción de 7 días (1 semana) cuando no se administra lenalidomida. Este ciclo de 28 días puede ser repetido con una duración de hasta 6 meses. Las cápsulas de lenalidomida tienen cuatro diferentes cantidades: 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.

En algunas realizaciones, el paciente se trata con al menos una dosis de lenalidomida antes de la administración de ezatiostat o una de sus sales. En algunas realizaciones, el paciente se trata con lenalidomida durante al menos 2

- días, 3 días, 4 días, 5 días o 6 días antes de la administración de ezatiostat o una de sus sales. En algunas realizaciones, el paciente se trata con lenalidomida durante al menos una semana, dos semanas o tres semanas antes de la administración de ezatiostat o una de sus sales. En algunas realizaciones, el paciente se trata lenalidomida durante 1, 2, 3, 4, 5 o 6 ciclos de tratamiento antes de la administración de ezatiostat o una de sus sales. En algunas realizaciones, el paciente se trata con el régimen de tratamiento completo con lenalidomida de 6 meses antes de la administración of ezatiostat o una de sus sales.
- En algunas realizaciones, al paciente se le administra simultáneamente lenalidomida y ezatiostat o una de sus sales. En estos casos, el paciente puede ser tratado o no con lenalidomida antes de la administración de ezatiostat o una de sus sales. Cuando el paciente está en un tratamiento previo con lenalidomida, dicho tratamiento con puede continuar con la administración de ezatiostat o una de sus sales a la misma dosis y/o frecuencia, o a una dosis y/o frecuencia reducidas, o se puede detener completamente el tratamiento con lenalidomida.
- Cuando se administran simultáneamente, lenalidomida y ezatiostat o una de sus sales pueden ser administradas de cualquier manera en la cual los efectos farmacológicos de ambos se manifiesten en el paciente al mismo tiempo. Por tanto, la administración simultánea de lenalidomida y ezatiostat o una de sus sales no requiere que sea usada para los dos agentes una sola composición farmacéutica, la misma forma farmacéutica o la misma vía de administración. Los dos agentes no necesitan ser administrados al mismo tiempo o en una duración de tiempo similar. Cuando se administran por la misma forma farmacéutica y la misma vía de administración, a sustancialmente el mismo tiempo, se podría proceder a suministrar ambos ingredientes activos simultáneamente en una sola nueva composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención. Ha de entenderse que además de lo anterior, la invención contempla que una administración simultánea puede ser la administración de una primera y segunda composición farmacéutica que comprendan lenalidomida y ezatiostat o una de sus sales, respectivamente. El término "simultánea" incluye tanto el suministro simultáneo, así como el suministro secuencial en donde cada fármaco se administra separadamente de tal modo que se proporcionen niveles en suero de ambos fármacos en el paciente al mismo tiempo.
- En algunas realizaciones de la invención, cuando se administra simultáneamente con ezatiostat o una de sus sales, la lenalidomida se administra en el ciclo típico de 28 días como se ha descrito antes y puede ser dada en cualquiera de las cantidades de dosis. En algunas realizaciones, la lenalidomida se administra a una dosis y frecuencias reducidas, por ejemplo, la lenalidomida se puede administrar un día sí y otro no, una vez cada 3, 4, 5 o 6 días. O se puede administrar una vez a la semana o se puede interrumpir mientras continúa el tratamiento con ezatiostat o una de sus sales.
- En algunas realizaciones, la exposición previa del paciente a un IDMT es antes de la administración de lenalidomida a dicho paciente. En algunas realizaciones, la exposición previa del paciente a un IDMT es después de la administración de lenalidomida a dicho paciente. En algunas realizaciones, la exposición previa del paciente a un IDMT es simultánea a la administración de lenalidomida a dicho paciente.
- En algunas realizaciones de la invención, el ezatiostat o una de sus sales, por ejemplo, el hidrocloreuro de ezatiostat, se administra por un régimen de dosis descrito en la solicitud de patente de EE.UU. N° 13/108.752, titulada "COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR EL SÍNDROME MIELODISPLÁSTICO" presentada el 16 de mayo de 2011 con la referencia del agente N° 056274-4301.
- Típicamente, el ezatiostat o una de sus sales se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones de la invención, el ezatiostat o una de sus sales se administra hasta aproximadamente 3.5 gramos por día de hidrocloreuro de ezatiostat o una cantidad equivalente (en términos de contenido de ezatiostat) de ezatiostat propiamente dicho u otra sal de ezatiostat. En una realización preferida, la dosificación del ezatiostat o una de sus sales es una cantidad terapéuticamente eficaz de hasta aproximadamente 1,5 gramos administrados dos veces al día (b.i.d.).
- En algunas realizaciones, el ezatiostat o una de sus sales se administra diariamente durante al menos 2 semanas. En algunas realizaciones, el ezatiostat o una de sus sales se administra diariamente durante al menos 3 semanas.
- En una realización de la invención, el ezatiostat o una de sus sales se administra en dosis de 1 gramo dos veces al día durante tres semanas seguido por una interrupción de una semana en donde no se administra el ezatiostat o una de sus sales. Después de la interrupción, el régimen se puede repetir si es necesario. Este régimen se puede denominar "el régimen de tres semanas".
- En otra realización de la invención, el ezatiostat o una de sus sales se administra en dosis de 1,5 gramos dos veces a día durante dos semanas seguido por una interrupción de una semana donde no se administra el ezatiostat o una de sus sales. Después de la interrupción, el régimen puede repetirse si es necesario. Este régimen se puede denominar el "régimen de dos semanas".
- En otra realización de la invención, el paciente se trata continuamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de ezatiostat o una de sus sales de hasta 3 gramos por día preferiblemente administrados en dosis de hasta 1,5 gramos dos veces a día. En esta realización, el ezatiostat o una de sus sales puede ser administrado siempre que el

paciente lo necesite y pueda tolerar dicho tratamiento. Se contempla que en esta realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de ezatiostat o una de sus sales pueda ser menos o más que cuando hay una interrupción en el régimen de tratamiento. Este régimen se puede denominar "el régimen continuo".

5 Aunque se prefiere una administración de dos veces al día se contempla que podría emplearse una administración de una vez al día o una administración de 3 veces al día. En el primer caso una administración de una vez al día ayudaría al cumplimiento por el paciente; mientras que en el último caso se podrían usar comprimidos más pequeños para los pacientes que tuvieran dificultades en tragar comprimidos más grandes. La cantidad de fármaco administrado podría ser ajustada de modo que el fármaco total administrado por día sea una cantidad terapéuticamente eficaz.

10 El tratamiento con ezatiostat o una de sus sales puede implicar una combinación de dos o más de los regímenes de dosificación descritos en la presente memoria. Los siguientes son programas ilustrativos de dosificación de hidrocloreuro de ezatiostat:

- 15 • 1,5 gramos de hidrocloreuro de ezatiostat administrado dos veces al día durante 2 semanas para una dosificación total agregada de 42 gramos seguida por una semana en la que no se administra ezatiostat o una de sus sales;
- 1 gramo de hidrocloreuro de ezatiostat administrado dos veces al día durante 3 semanas para una dosis total agregada de 42 gramos seguido por una semana en la que no se administra ezatiostat o una de sus sales;
- 1 gramo de hidrocloreuro de ezatiostat administrado dos veces al día continuamente hasta que el especialista clínico que atiende el caso considere apropiado para el paciente retirarle la administración;
- 20 • una cantidad terapéuticamente eficaz de hasta 3 gramos de hidrocloreuro de ezatiostat al día administrada en una, dos tres dosis divididas durante 2 semanas seguido por una semana en la que no se administra ezatiostat o una de sus sales;
- una cantidad terapéuticamente eficaz de hasta 2 gramos de hidrocloreuro de ezatiostat al día administrada en una, dos o tres dosis divididas durante 3 semanas seguido por una semana en la que no se administra ezatiostat o una de sus sales; y/o
- 25 • una cantidad terapéuticamente eficaz de hasta 2 gramos de hidrocloreuro de ezatiostat al día administrado en una, dos o tres dosis hasta que el especialista clínico que atiende el caso considere apropiado para el paciente retirarle la administración.

30 En los casos anteriores una cantidad equivalente de ezatiostat u otra de sus sales (en términos de contenido de ezatiostat) puede reemplazar al hidrocloreuro de ezatiostat.

Cuando la administración de ezatiostat o una de sus sales es dos veces a día, se prefiere que el intervalo entre la primera y segunda dosis sea de aproximadamente 6 a 14 horas y preferiblemente entre aproximadamente 8 y 14 horas.

35 En una realización el ezatiostat o una de sus sales, por ejemplo, el hidrocloreuro de ezatiostat, se puede administrar intravenosamente en forma de una formulación lipídica tal como las descritas en la patente de EE.UU. N° 7.029.695.

En una realización el ezatiostat o una de sus sales puede ser administrado por vía oral. En otra realización el ezatiostat o una de sus sales pueden ser administrados como una formulación en comprimidos. Dicha formulación en comprimidos está descrita en la solicitud de patente de EE.UU. N° 13/075,116, presentada el 29 de marzo de 2011, titulada: "FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS DE EZATIOSTAT".

40 En otro aspecto la invención proporciona una composición para tratar un síndrome mielodisplástico en un paciente que ha sido tratado con un inhibidor de DNA-metiltransferasa, comprendiendo dicha composición lenalidomida, ezatiostat o una de sus sales, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones el ezatiostat o su sal y la lenalidomida juntos están en una cantidad terapéuticamente eficaz.

45 En algunas realizaciones la composición comprende aproximadamente 5 mg, 10 mg, 15 mg o 25 mg de lenalidomida y aproximadamente 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg ezatiostat o una de sus sales.

En una realización la lenalidomida puede ser añadida a una formulación de comprimidos de ezatiostat o una de sus sales. Dicha formulación de comprimidos está descrita en la solicitud de patente de EE.UU. N° 13/075,116, presentada el 29 de marzo de 2011, titulada: "FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS DE EZATIOSTAT".

50 3. Kit

En incluso otro aspecto más la invención proporciona un kit para el tratamiento de MDS en un paciente que ha sido

tratado con un inhibidor de DNA-metiltransferasa, comprendiendo dicho kit una primera composición que comprende lenalidomida y una segunda composición que comprende ezatiostat o una de sus sales, incluyendo las descritas en la presente memoria. En algunas realizaciones, el ezatiostat o su sal y la lenalidomida juntos están en una cantidad terapéuticamente eficaz.

- 5 En algunas realizaciones, el kit comprende además una etiqueta con instrucciones para administrar la primera dosis de lenalidomida 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días antes de la primera administración de ezatiostat o una de sus sales. En algunas realizaciones, el kit comprende además una etiqueta con instrucciones para administrar lenalidomida 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas o 6 semanas antes de la administración de ezatiostat o una de sus sales. En algunas realizaciones el kit comprende además una etiqueta con instrucciones para administrar lenalidomida y ezatiostat o una de sus sales de acuerdo con cualquiera de los programas de dosificación descritos en la presente memoria.

Ejemplos

La presente invención se define adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos.

- 15 Comprimidos de hidrocloreto de ezatiostat en pacientes con una puntuación en el sistema de pronóstico internacional (PSPI) de riesgo bajo a intermedio 1 de síndrome mielodisplásico

Ochenta y siete pacientes se seleccionaron aleatoriamente y se trataron en 23 sitios de investigación. Después de una dosis inicial que variaba en 14 pacientes, se seleccionaron para posterior estudio dos niveles de dosis. Subsecuentemente 37 pacientes se trataron con 3 gramos diarios durante dos semanas seguido por un periodo de descanso de una semana, y 36 pacientes se trataron con 2 gramos diarios durante tres semanas seguido por un periodo de descanso de una semana. Los datos de estos 73 pacientes se reunieron para este análisis preliminar.

La mediana de la edad fue 72 años, con una distribución de la población de pacientes de bajo riesgo en la PSPI (23 pacientes, 32 %) y riesgo intermedio 1 (50 pacientes, 68 %). Los pacientes habían recibido una mediana de tres terapias previas para el MDS incluyendo, 34 pacientes (47 %) con Revlimid® (lenalidomida) previa y 28 pacientes (38 %) con inhibidor de DNA-metiltransferasas (IDMT) previo [azacitidina, decitabina].

En el momento del análisis preliminar, 8 pacientes permanecían en tratamiento para continuar el beneficio clínico. La tasa de mejora hematológica global en células eritroides (MH-E) fue 22 %, 13 de 60 pacientes evaluable (índice de confianza del 95 %, 12,1-34,2). El valor de la mediana de la duración de la respuesta MH-E fue 46 semanas (intervalo 2-51). El valor de la mediana del nivel de hemoglobina aumentó en 2,0 gramos/dL en los que respondieron. Once de 38 pacientes dependientes de la transfusión de glóbulos rojos (GR) (29 %) tuvieron reducciones clínicamente significativas de transfusiones de GR (reducción de 4U/8 semanas, IWG 2006) con 4 pacientes (11 %) que consiguieron dejar de ser dependientes de transfusión de GR y 3 pacientes que continuaron con el tratamiento. Además, un paciente continuó en remisión completa durante más de 12 meses después del cese de la terapia (Quddus, et al., *J. Hem. and Onc. Apr.* 2010, 3:15).

35 Telintra® continua demostrando mejora hematológica multilínea. Hubo una tasa observada de 15 % de mejora hematológica en neutrófilos (MH-N) en 3 de 20 pacientes (índice de confianza del 95 %, 3,2-37,9), y la tasa de bilínea (MH-E y MH-N) fue 11%, 2 de 19 pacientes (índice de confianza del 95 %, 1,3-33,1).

Hubo tres respuestas citogenéticas completas, una en un paciente con citogenética anómala 45X,-Y[4], 46, XY [16] que se convertían en normales después de cuatro ciclos de terapia. De los cuatro pacientes enrolados en el estudio con -del5q, dos tuvieron una respuestas citogenéticas completas, incluyendo uno en el que no había funcionado la terapia previa con Revlimid®.

Se usó un análisis de regresión logística planificado para evaluar todas las características de pronóstico conocida para definir los pacientes que tenían una mayor probabilidad de respuesta de MH-E a Telintra®. El tratamiento previo con IDMT predice una disminución de cinco veces en la probabilidad de respuesta MH-E a Telintra® (p=0,023). Se observó que el tratamiento previo con Revlimid® potenciaba la respuesta MH-E a Telintra®.

- Hubo una tasa de 40 % de MH-E (6 de 15 pacientes, índice de confianza del 95 %, 16,3 %-67,7 %) en pacientes que habían tenido un tratamiento previo con Revlimid®, pero sin tratamiento previo con IDMT. Dentro de este grupo de pacientes, cinco de 11 pacientes (45 %) consiguieron una reducción significativa de la transfusión de GR, consiguiendo tres de esto pacientes (27 %) no depender de transfusiones.
- 50 • Hubo una tasa de 26% MH-E (6 de 23 pacientes, índice de confianza del 95 %, 10,2 %-48,4 %) en pacientes que no había tenido tratamiento previo con Revlimid® y tampoco tratamiento previo con IDMT. Dentro de este grupo, cinco de 11 pacientes (45%) consiguieron una reducción significativa de la transfusión de GR.
- Hubo una tasa de 0 % MH-E (0 de 17 pacientes, índice de confianza de 95 %, 0 %-19,5 %) en pacientes que no habían tenido tratamiento previo con Revlimid®, pero que si habían recibido tratamiento previo con IDTM.

5 Habían sido administrados más de 403 ciclos de terapia con Telintra®. Los datos de seguridad están basados en todos los pacientes tratados. Los eventos adversos (EA) no hematológicos más comunes fueron gastrointestinales (GI) de Grados 1 y 2, respectivamente, náuseas (45%, 16%), diarreas (25%, 7%) y vómitos (30%, 12%). Los eventos de Grado 3 fueron no comunes: náuseas (1%), diarrea (3%) y vómitos (2%). El tratamiento previo con IDMT se asoció con una incidencia del aumento de eventos adversos gastrointestinales.

El tratamiento con Telintra® puede dar como resultado una mejora hematológica clínicamente significativa en pacientes con MDS y puede ofrecer una alternativa a transfusiones de GR. Estos resultados son coherentes con los niveles de eficacia observados en estudios previos con Telintra®, el primer inhibidor enzimático GST P1-1 ensayado en pacientes con MDS.

10 Las Tablas 1 y 2 resumen los resultados de este estudio clínico.

Tabla 1

Mejora hematológica en células eritroides (MH-E): Tiempo para la respuesta y duración de la respuesta Dosis de Telintra® de partida de 3.000 mg/día (1,5 g dos veces al día) o 2.000 mg/día (1 g dos veces al día.) (Población evaluable en eficacia)		
	Dosificación de Telintra® Programa	
	1,5 g dos veces al día. 2 semanas si & 1 semana no (N=29)	1 g dos veces al día. 3 semanas si & 1 semana no (N=31)
Tiempo para la respuesta MH-E (Semanas) [1]		
N	7	6
Media	8,4 (0,72)	8,9 (1,29)
Mediana	8,1	8,4
Min, Max	8,0, 10,0	8,0, 11,3
Duración de MH-E respuesta (Semanas) [2]		
Nº del evento	5 (71,4 %)	2 (33,3%)
Nº de censurados	2 (28,6 %)	4 (66,7%)
Mediana (95 % de IC)	18,4 (3,1-51,0)	46,1 (10,0-46,1)
Min Max	1,9-51 n	2,4-46,1
[1] Días desde la fecha desde la fecha de la primera dosis de la medicación en estudio hasta la fecha de la primera documentación de respuesta más uno divididos por 7.		
[2] Número total de días de cuando se aprecia la respuesta divididos por 7.		

Tabla 2

Mejora hematológica en células eritroides (MH-E): por Revlimid® y estatus de la insuficiencia con inhibidores de DNA-metiltransferasa (Población evaluable en eficacia)				
			Estadísticas MH-E [1]	
Revlimid®	IDMT[2]	N	Respuesta (n)	Tasa de respuesta (Intervalo de confianza (IC) 95 %)
Si	Si	15	3	20 % (4,3 % - 48,1 %)
No	Si	15	0	0,0 % (0,0 % - 21,8 %)
No	No	27	6	22,2 %, (8,6 % - 42,3 %)

[1] Reducción de la transfusión de glóbulos rojos (GR) desde la línea base => 4 unidades por ocho semanas; o paciente con anemia sintomática no dependiente de transfusión con hemoglobina < 11 g/dL antes del tratamiento, que consigue un aumento de hemoglobina por $\geq 1,5$ g/dL prolongado durante un período de ocho semanas.

[2] Incluyendo azacitidina o decitabina.

La Tabla 2 muestra que: (1) cuando Telintra® fue dado a pacientes sin tratamiento previo de Revlimid® o un IDMT, la tasa de respuesta al Telintra® fue aproximadamente 22 %; (2) cuando se dio Telintra® a pacientes con tratamiento previo con IDMT, ninguno de los pacientes respondió al Telintra®; y (3) la tasa de respuesta a Telintra® fue aproximadamente 20 % para pacientes que fueron tratados con ambos Revlimid® y un IDMT antes del tratamiento con Telintra®.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende ezatiostat o una de sus sales para uso en tratar un síndrome mielodisplástico en un paciente que ha sido tratado con un inhibidor de DNA-metiltransferasa, en donde se administra a dicho paciente lenalidomida antes de y/o simultáneamente con la administración de dicha composición.
- 5 2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la lenalidomida se administra antes de la administración de la composición.
3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la lenalidomida se administra simultáneamente con la administración de la composición.
- 10 4. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se administra diariamente durante al menos 2 semanas.
5. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se administra por vía oral.
6. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el ezatiostat o su sal es hidrocloreuro de ezatiostat.
- 15 7. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el hidrocloreuro de ezatiostat se administra de acuerdo con un programa de tratamiento que comprende la administración de una dosis diaria de 2 gramos durante tres semanas seguido por una interrupción de una semana en donde no se administra ezatiostat o una de sus sales.
- 20 8. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el hidrocloreuro de ezatiostat se administra de acuerdo con un programa de tratamiento que comprende la administración de una dosis diaria de 3 gramos durante dos semanas seguido por una interrupción de una semana en donde no se administra ezatiostat o una de sus sales.
- 25 9. Una composición para uso en tratar un síndrome mielodisplástico en un paciente que ha sido tratado con un inhibidor de DNA-metiltransferasa, comprendiendo dicha composición lenalidomida, ezatiostat o una de sus sales, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el ezatiostat o su sal y la lenalidomida juntos están en una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 30 11. Un kit para uso en tratar un síndrome mielodisplástico en un paciente que ha sido tratado con un inhibidor de DNA-metiltransferasa, comprendiendo dicho kit una primera composición que comprende lenalidomida y una segunda composición que comprende ezatiostat o una de sus sales.
12. El kit para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el ezatiostat o su sal y la lenalidomida juntos están en una cantidad terapéuticamente eficaz.