

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 407**

51 Int. Cl.:

C12N 15/09 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)
A61K 31/5685 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2012 PCT/US2012/053551**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13033656**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2012 E 12827061 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2751267**

54 Título: **Métodos para el tratamiento del cáncer de mama**

30 Prioridad:

02.09.2011 US 201161530873 P
08.09.2011 US 201161532534 P
12.11.2011 US 201161628999 P
07.12.2011 US 201161568110 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2018

73 Titular/es:

SYNDAX PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
460 Totten Pond Road Suite 650
Waltham, MA 02451, US

72 Inventor/es:

GOODENOW, ROBERT y
ORDENTLICH, PETER

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 663 407 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

Métodos para el tratamiento del cáncer de mama

5 Referencia cruzada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos núm. 61/568,110, presentada el 7 de diciembre de 2011; Solicitud Provisional de los Estados Unidos núm. 61/628,999, presentada el 12 de noviembre de 2011; Solicitud Provisional de los Estados Unidos núm. 61/532,534, presentada el 8 de septiembre de 2011; y Solicitud Provisional de los Estados Unidos núm. 61/530,873, presentada el 2 de septiembre de 2011.

Campo

15 La presente invención se refiere a métodos para el tratamiento del cáncer de mama basados en la administración de inhibidores de HDAC e inhibidores de la aromatasa.

Antecedentes de la invención

20 El cáncer, los tumores, los trastornos relacionados con el tumor y los estados de enfermedad neoplásica son graves y, a menudo, son afecciones que amenazan la vida. Estas enfermedades y trastornos, que se caracterizan por el crecimiento de las células que proliferan rápidamente, continúan siendo objeto de esfuerzos de investigación dirigidos a la identificación de agentes terapéuticos que son eficaces en el tratamiento de estos. Tales agentes prolongan la supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento de las células que proliferan rápidamente asociado con el neoplasma, o producen una regresión del neoplasma.

25 Generalmente, la cirugía y la radioterapia son las primeras modalidades consideradas para el tratamiento del cáncer que se considera confinado localmente, y ofrecen el mejor pronóstico. El tratamiento de quimioterapia de ciertos cánceres típicamente resulta en tasas de supervivencia decepcionantes, pero aún ofrece un beneficio de supervivencia. Por ejemplo, en pacientes con cáncer de mama, se emplean regímenes de quimioterapia con inhibidores de la aromatasa, tales como el uso de letrozol, anastrozol o exemestano. Si los pacientes no responden a un tratamiento con inhibidor de la aromatasa, el tratamiento convencional adicional ofrece un beneficio limitado.

30 A pesar de la aprobación de diversos inhibidores de la aromatasa para el tratamiento del cáncer de mama en etapas temprana y tardía, como con la mayoría de los agentes terapéuticos, surgen efectos secundarios como resultado de su uso. Por ejemplo, los efectos secundarios comunes incluyen accesos repentinos de calor, vasodilatación y náuseas. De mayor preocupación, es la percepción creciente de que, si bien el uso de inhibidores de la aromatasa para el tratamiento de tumores inicialmente puede reducir el tamaño del tumor, eventualmente el tumor puede aumentar de tamaño, lo que indica, entre otras cosas, el desarrollo de resistencia. El letrozol, un inhibidor de la aromatasa ampliamente utilizado, puede ser representativo de los tipos de agentes terapéuticos que se usan para el tratamiento del cáncer; en que su uso tiene un efecto sobre el cáncer, pero debido a otros factores, que no se conocen del todo, el tumor desarrolla resistencia y progresa.

35 Los inhibidores de HDAC son una clase emergente de agentes terapéuticos que promueven la diferenciación y la apoptosis en malignidades hematológicas y en tumores sólidos a través de la remodelación de la cromatina y de la regulación de la expresión génica. Se han identificado diversos inhibidores de HDAC que incluyen benzamidas (entinostat), ácidos grasos de cadena corta (es decir, fenilbutirato de sodio); ácidos hidroxámicos (es decir, ácido suberoilánilida hidroxámico y tricoestatina A); tetrapéptidos cíclicos que contienen un residuo 2-amino-8-oxo-9, 10-epoxi-decanoilo (es decir, trapoxina A) y péptidos cíclicos sin el residuo 2-amino-8-oxo-9, 10-epoxi-decanoilo (es decir, FK228). El entinostat (Syndax Pharmaceuticals, Inc.) es una benzamida inhibidor de HDAC que se encuentra en investigación clínica en múltiples tipos de tumores sólidos y cánceres hematológicos. El entinostat se absorbe rápidamente y tiene una vida media de aproximadamente 100 horas; después de la administración de entinostat los cambios en la acetilación de las histonas persisten durante varias semanas.

40 Lo que se necesita, por lo tanto, son composiciones y/o métodos de tratamiento para el cáncer que tomen ventaja de la sinergia encontrada en una combinación terapéutica que podría aumentar la eficacia de los agentes y reducir y/o eliminar los efectos secundarios típicamente asociados con los tratamientos convencionales.

45 A.M. Wardley y otros describen, en Journal of Clinical Oncology, 20 de marzo de 2010, p.1052, "Datos de la fase II para entinostat, un inhibidor selectivo de la histona deacetilasa de clase 1, en pacientes cuyo cáncer de mama progresa en la terapia con inhibidores de aromatasa". G.J. Sabnis y otros describen, en Cancer Research, vol. 71(5), 1 de marzo de 2011, p.1893-1903, "La activación funcional del receptor de estrógenos y la aromatasa por el inhibidor de HDAC entinostat sensibiliza tumores ER-negativos para el letrozol". Los documentos WO-A-2008/154382 y US-A-2009/048156 describen inhibidores de HDAC y medicamentos dirigidos a hormonas para el tratamiento del cáncer.

65 Resumen de la invención

5 Un primer aspecto proporciona una combinación entinostat-exemestano para usar en un método de tratamiento de cáncer de mama en un paciente, en donde el método comprende continuar el tratamiento con la terapia de combinación entinostat-exemestano si el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas que se determina después de aproximadamente 15 días de la terapia de combinación entinostat-exemestano es mayor que el nivel de acetilación de las lisinas en las proteínas previo a la terapia de combinación entinostat-exemestano.

10 Un segundo aspecto proporciona una combinación entinostat-exemestano para usar en un método de tratamiento de cáncer de mama en un paciente, en donde el método comprende (i) administrar terapia de combinación entinostat-exemestano, y (ii) determinar el cambio en los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas durante el curso de dicha terapia en comparación con los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas previo a la terapia, en donde se determina el nivel de acetilación de las lisinas en las proteínas en una muestra de tejido que se obtiene aproximadamente 15 días después de iniciar la terapia.

15 Un tercer aspecto proporciona una combinación entinostat-exemestano para usar en un método de tratamiento de cáncer de mama en un paciente, en donde el método comprende (i) determinar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas previo a la administración de la terapia de combinación entinostat-exemestano, (ii) administrar la terapia de combinación entinostat-exemestano, y (iii) determinar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas durante el curso de dicha terapia, en donde el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas se determina en una muestra de tejido que se obtiene aproximadamente 15 días después de iniciar la terapia.

20 Un cuarto aspecto proporciona una combinación entinostat-exemestano para usar en un método de tratamiento de cáncer de mama que muestra resistencia a la terapia previa con un inhibidor de la aromatasas, el método comprende administrar a un paciente una combinación que comprende entinostat y exemestano, en donde el paciente no demuestra una respuesta completa, una respuesta parcial o enfermedad estable por más de seis meses durante el tratamiento previo con un inhibidor de la aromatasas, y en donde el método comprende, además, determinar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas en una muestra de tejido que se obtiene aproximadamente 15 días después de la administración de la combinación.

25 En una modalidad de cualquiera de los aspectos primero a tercero, los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas se obtienen a partir de una muestra de tejido seleccionada a partir de células B, células T, o monocitos.

30 En otra modalidad, el exemestano se administra diariamente. En otra modalidad, el entinostat se administra cada 7 días de un ciclo de 28 días.

35 En otra modalidad, la terapia de combinación entinostat-exemestano comprende la administración oral de entinostat cada 7 días de un ciclo de 28 días, y la administración oral de exemestano todos los días.

40 En otra modalidad, la etapa de determinar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas durante el curso de la terapia se realiza más de una vez. En otra modalidad, la etapa de determinar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas durante el curso de la terapia se realiza una vez.

45 En una modalidad del segundo aspecto, el método comprende, además, la etapa de seleccionar al paciente para una terapia de combinación entinostat-exemestano adicional si el cambio en el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas es un aumento en el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas.

50 En una modalidad del tercer aspecto, el método comprende adicionalmente las etapas de (iv) comparar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas en una muestra de tejido que se obtiene aproximadamente 15 días después de iniciar la terapia con respecto a los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas que se determinan previo a iniciar la terapia, y (v) seleccionar al paciente para una terapia combinada de entinostat-exemestano adicional si hay un aumento en el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas después de iniciar la terapia.

55 En una modalidad de cualquiera de los aspectos primero a tercero, el método comprende, además, comparar el porcentaje de cambio en los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas en una muestra de tejido que se obtiene aproximadamente 15 días después de iniciar la terapia con respecto a los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas que se determinan previo a iniciar la terapia, y seleccionar el paciente para una terapia de combinación de entinostat-exemestano adicional en ausencia de una disminución en el porcentaje de los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas después de iniciar la terapia de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 50 por ciento.

60 En una modalidad, el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas en una muestra de tejido que se obtiene antes de iniciar la terapia se determina más de una vez. En otra modalidad, el aumento en el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas después de iniciar la terapia ocurre sobre un período de tiempo de una semana. En otra modalidad, el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas después de iniciar la terapia se determina los días 2, 8 y 15.

65 En otra modalidad, el aumento es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 500 %. En otra modalidad, el aumento es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 400 %. En otra modalidad, el aumento es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 300 %. En otra modalidad, el aumento es de aproximadamente 10 % a

5 aproximadamente 200 %. En otra modalidad, el aumento es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %. En otra modalidad, el aumento es aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 % o aproximadamente 60 %. En otra modalidad, el aumento es aproximadamente 25 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 100 %, aproximadamente 125 % o aproximadamente 150 %.

En otra modalidad, la muestra de tejido se selecciona a partir de células B, células T o monocitos.

10 En una modalidad del cuarto aspecto, el paciente recayó durante el tratamiento en, o dentro de los 6 meses después de finalizar el tratamiento previo con el inhibidor de la aromatasas no esteroideo que se administra como terapia adyuvante.

En otra modalidad, el paciente demostró enfermedad progresiva después de al menos 3 meses de tratamiento previo con el inhibidor no esteroideo de la aromatasas.

15 En otra modalidad, el cáncer de mama es ER positivo.

20 En otra modalidad, el entinostat y el exemestano se administran secuencialmente en cualquier orden o simultáneamente. En otra modalidad, el entinostat y el exemestano se administran simultáneamente. En otra modalidad, el exemestano se administra primero. En otra modalidad, el exemestano se administra diariamente y el entinostat se administra periódicamente. En otra modalidad, el entinostat se administra semanalmente y el exemestano se administra diariamente. En otra modalidad, el entinostat se introduce en el curso de la terapia con exemestano.

25 Una modalidad proporciona un estuche para usar de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, que comprende una combinación de entinostat y exemestano e instrucciones para la administración de la forma de dosificación.

30 En una modalidad, el estuche comprende una forma de dosificación de entinostat por cada siete formas de dosificación de exemestano. En otra modalidad, el estuche comprende una forma de dosificación de entinostat por cada 14 formas de dosificación de exemestano. En otra modalidad, el estuche comprende 4 formas de dosificación de entinostat y 28 formas de dosificación de exemestano. En otra modalidad, el estuche comprende 4 formas de dosificación de entinostat y 56 formas de dosificación de exemestano.

35 En otra modalidad de cualquiera de los aspectos anteriores, el método comprende, además, administrar una o más terapias seleccionadas a partir de radioterapia, quimioterapia, quimioterapia de dosis alta con trasplante de células madre y terapia con anticuerpos monoclonales. En una modalidad, la radioterapia comprende radioterapia interna y/o externa. En otra modalidad, la quimioterapia comprende administrar al sujeto uno o más de doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel, lapatinib, capecitabina, trastuzumab, bevacizumab, gemcitabina, eribulina o nab-paclitaxel.

Breve descripción de los dibujos

40 Las características novedosas de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención se obtendrá por referencia a la siguiente descripción detallada que expone las modalidades ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y las figuras adjuntas en las que:

45 La Figura 1 proporciona un resumen del ensayo clínico Fase 2;

La Figura 2 proporciona un resumen de los criterios de inclusión para el ensayo clínico Fase 2;

50 La Figura 3 proporciona un resumen de las poblaciones de pacientes inscritos en el ensayo clínico Fase 2;

La Figura 4 proporciona un análisis detallado de la población de pacientes inscritos en el ensayo clínico Fase 2;

La Figura 5 proporciona un resumen de la supervivencia libre de progresión durante el ensayo clínico Fase 2;

55 La Figura 6 proporciona un análisis del beneficio de acuerdo con los subgrupos durante el ensayo clínico Fase 2;

La Figura 7 proporciona un análisis del cambio en el volumen del tumor y el tipo de respuesta observada durante el ensayo clínico Fase 2;

60 La Figura 8 proporciona un resumen de la supervivencia global observada durante el ensayo clínico Fase 2;

La Figura 9 proporciona un resumen de los eventos adversos observados durante el ensayo clínico Fase 2;

La Figura 10 proporciona un resumen general del ensayo clínico Fase 2;

65 La Figura 11 proporciona una introducción a la acetilación de las lisinas en las proteínas;

- La Figura 12 proporciona un resumen del estudio confirmatorio Fase 2;
- 5 Las Figuras 13, 14 y 15 proporcionan un resumen de los resultados provisionales del estudio confirmatorio Fase 2;
- La Figura 16 proporciona un resumen del análisis farmacodinámico realizado para medir los cambios en la acetilación de las lisinas de las proteínas en el estudio Fase 2;
- 10 La Figura 17 proporciona una comparación entre la población de pacientes con biomarcadores y la población total de pacientes en el estudio Fase 2;
- La Figura 18 proporciona una comparación de PFS con respecto al porcentaje de cambio de los niveles de acetilación;
- 15 La Figura 19 proporciona una comparación de PFS con respecto al porcentaje de cambio de los niveles de acetilación en cada brazo de tratamiento en el estudio Fase 2;
- La Figura 20 proporciona una comparación de PFS con respecto al porcentaje de cambio de los niveles de acetilación en cada brazo de tratamiento en el estudio de Fase 2 cuando el análisis se realiza con células B;
- 20 Las Figuras 21 y 22 proporcionan un resumen de los eventos adversos con respecto al estado de acetilación;
- La Figura 23 proporciona un resumen del estudio provisional de biomarcadores;
- La Figura 24 proporciona un análisis para el criterio de éxito primario en el estudio Fase 2;
- 25 La Figura 25 proporciona un cronograma para la dosificación y recolección de muestras en la porción del análisis farmacodinámico del estudio Fase 2;
- La Figura 26 proporciona un gráfico de los grupos de tratamiento para los cambios de acetilación con respecto a PFS;
- 30 La Figura 27 proporciona un resumen de los cambios de acetilación para los dos brazos de tratamiento en los tres tipos de tejidos diferentes;
- La Figura 28 proporciona una comparación de PFS con respecto al porcentaje de cambio de los niveles de acetilación en cada brazo de tratamiento en el estudio Fase 2;
- 35 La Figura 29 proporciona una comparación de PFS con respecto al porcentaje de cambio de los niveles de acetilación en cada brazo de tratamiento en el estudio Fase 2 cuando el análisis se realiza con células B;
- 40 La Figura 30 ilustra que el beneficio clínico se asocia con los niveles de acetilación;
- La Figura 31 ilustra que la acetilación tiende a distinguir a los respondedores al tratamiento;
- La Figura 32 ilustra que el mantenimiento de los niveles de acetilación es clave para obtener un resultado clínico positivo; y
- 45 La Figura 33 proporciona un resumen del estudio que demuestra que la acetilación de las lisinas de las proteínas se asocia a una mayor supervivencia libre de progresión.
- 50 Descripción detallada
- En la presente descripción se proporcionan métodos de tratamiento para el cáncer basados en la administración de un inhibidor de HDAC y un inhibidor de la aromatasas. Los métodos pueden incluir, además, tratamientos en donde la combinación se complementa con uno o más agentes terapéuticos o terapias. Los métodos de tratamiento pueden incorporar selecciones de pacientes basadas en los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas observados durante el tratamiento.
- 55 Para facilitar la comprensión de la descripción establecida en la presente descripción, se definen más abajo un número de términos.
- 60 Como se usa en la presente descripción, "crecimiento celular anormal" se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto), que incluye el crecimiento anormal de células normales y el crecimiento de células anormales.
- 65 "Neoplasia" como se describió en la presente descripción, es una proliferación anormal, no regulada y desorganizada de células que se distingue de las células normales por el crecimiento autónomo y las mutaciones somáticas. A medida que

las células neoplásicas crecen y se dividen, transmiten sus mutaciones genéticas y características proliferativas a las células de la progenie. Un neoplasma, o tumor, es una acumulación de células neoplásicas. En algunas modalidades, el neoplasma puede ser benigno o maligno.

5 "Metástasis," como se usa en la presente descripción, se refiere a la diseminación de células tumorales a través de vasos linfáticos o sanguíneos. La metástasis se refiere, además, a la migración de células tumorales por extensión directa a través de cavidades serosas o subaracnoideas u otros espacios. A través del proceso de metástasis, la migración de células tumorales a otras áreas del cuerpo establece neoplasmas en áreas alejadas del sitio de aparición inicial.

10 Como se discute en la presente descripción, la "angiogénesis" es prominente en la formación de tumores y metástasis. Se han encontrado factores angiogénicos asociados con numerosos tumores sólidos, tales como rhabdomyosarcomas, retinoblastoma, sarcoma de Ewing, neuroblastoma y osteosarcoma. Un tumor no puede expandirse sin un suministro de sangre para proporcionar nutrientes y eliminar los desechos celulares. Los tumores en los que la angiogénesis es importante incluyen tumores sólidos tales como carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, y tumores benignos tales como neuroma acústico y neurofibroma. La angiogénesis se ha asociado con tumores nacidos en la sangre tales como las leucemias. Se cree que la angiogénesis juega un papel en las anomalías en la médula ósea que dan lugar a la leucemia. La prevención de la angiogénesis podría detener el crecimiento de tumores cancerosos y el daño resultante para el sujeto debido a la presencia del tumor.

20 El término "sujeto" se refiere a un animal, que incluye, pero no se limita a, un primate (por ejemplo, humano), vaca, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata, o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en la presente descripción en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano.

25 Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" tienen la intención de incluir aliviar o eliminar un trastorno, enfermedad o afección; o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad o condición; o aliviar o erradicar la(s) causa(s) del trastorno, enfermedad o condición en sí.

30 El término "cantidad con eficacia terapéutica" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas del trastorno, enfermedad o afección que se trata. El término "cantidad con eficacia terapéutica" se refiere, además, a la cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal o humano que es buscado por un investigador, veterinario, médico, o clínico.

35 Los términos "portador farmacéuticamente aceptable," "excipiente farmacéuticamente aceptable," "portador fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refieren a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación. Cada componente debe ser "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica. Además, debe ser adecuado para usar en contacto con el tejido u órgano de humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Ver, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ta Edición; Rowe y otros, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y Handbook of Pharmaceutical Additives, 3ra Edición; Ash y Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004).

50 El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en la presente descripción con otros componentes químicos, tales como diluyentes o portadores. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En la técnica existen múltiples técnicas de administración de un compuesto que incluyen pero no se limitan a administración oral, por inyección, por aerosol, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas pueden obtenerse, además, mediante la reacción de compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

55 Métodos para el tratamiento del cáncer de mama

60 Un primer aspecto proporciona una combinación entinostat-exemestano para usar en un método de tratamiento de cáncer de mama en un paciente, en donde el método comprende continuar el tratamiento con la terapia de combinación entinostat-exemestano si el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas que se determina después de aproximadamente 15 días de la terapia de combinación entinostat-exemestano es mayor que el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas previo a la terapia de combinación entinostat-exemestano.

65 Un segundo aspecto proporciona una combinación entinostat-exemestano para usar en un método de tratamiento de cáncer de mama en un paciente, en donde el método comprende (i) administrar terapia de combinación entinostat-exemestano, y (ii) determinar el cambio en los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas durante el curso de dicha terapia en comparación con los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas previo a la terapia, en donde

se determina el nivel de acetilación de las lisinas de la proteína en una muestra de tejido que se obtiene aproximadamente 15 días después de iniciar la terapia.

5 Un tercer aspecto proporciona una combinación entinostat-exemestano para usar en un método de tratamiento de cáncer de mama en un paciente, en donde el método comprende (i) determinar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas previo a la administración de la terapia de combinación entinostat-exemestano, (ii) administrar la terapia de combinación entinostat-exemestano, y (iii) determinar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas durante el curso de dicha terapia, en donde el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas se determina en una muestra de tejido que se obtiene aproximadamente 15 días después de iniciar la terapia.

10 Un cuarto aspecto proporciona una combinación entinostat-exemestano para usar en un método de tratamiento de cáncer de mama que muestra resistencia a la terapia previa con un inhibidor de la aromatasa, el método comprende administrar a un paciente una combinación que comprende entinostat y exemestano, en donde el paciente no demuestra una respuesta completa, una respuesta parcial o enfermedad estable por más de seis meses durante el tratamiento previo con un inhibidor de la aromatasa, y en donde el método comprende, además, determinar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas en una muestra de tejido que se obtiene aproximadamente 15 días después de la administración de la combinación.

20 En una modalidad de cualquiera de los aspectos primero a tercero, los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas se obtienen a partir de una muestra de tejido seleccionada a partir de células B, células T, o monocitos.

En otra modalidad, el exemestano se administra diariamente. En otra modalidad, el entinostat se administra cada 7 días de un ciclo de 28 días.

25 En otra modalidad, la terapia de combinación entinostat-exemestano comprende la administración oral de entinostat cada 7 días de un ciclo de 28 días, y la administración oral de exemestano todos los días.

30 En otra modalidad, la etapa de determinar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas durante el curso de la terapia se realiza más de una vez. En otra modalidad, la etapa de determinar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas durante el curso de la terapia se realiza una vez.

35 En una modalidad del segundo aspecto, el método comprende, además, la etapa de seleccionar al paciente para una terapia de combinación entinostat-exemestano adicional si el cambio en el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas es un aumento en el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas.

40 En una modalidad del tercer aspecto, el método comprende adicionalmente las etapas de (iv) comparar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas en una muestra de tejido que se obtiene aproximadamente 15 días después de iniciar la terapia con respecto a los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas que se determinan previo a iniciar la terapia, y (v) seleccionar al paciente para una terapia combinada de entinostat-exemestano adicional si hay un aumento en el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas después de iniciar la terapia.

45 En una modalidad de cualquiera de los aspectos primero a tercero, el método comprende, además, comparar el porcentaje de cambio en los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas en una muestra de tejido que se obtiene aproximadamente 15 días después de iniciar la terapia con respecto a los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas que se determinan previo a iniciar la terapia, y seleccionar el paciente para una terapia de combinación de entinostat-exemestano adicional en ausencia de una disminución en el porcentaje de los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas después de iniciar la terapia de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 50 por ciento.

50 En una modalidad, el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas en una muestra de tejido que se obtiene antes de iniciar la terapia se determina más de una vez. En otra modalidad, el aumento en el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas después de iniciar la terapia ocurre sobre un período de tiempo de una semana. En otra modalidad, el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas después de iniciar la terapia se determina los días 2, 8 y 15.

55 En otra modalidad, el aumento es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 500 %. En otra modalidad, el aumento es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 400 %. En otra modalidad, el aumento es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 300 %. En otra modalidad, el aumento es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 200 %. En otra modalidad, el aumento es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %. En otra modalidad, el aumento es aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 % o aproximadamente 60 %. En otra modalidad, el aumento es aproximadamente 25 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 100 %, aproximadamente 125 % o aproximadamente 150 %.

En otra modalidad, la muestra de tejido se selecciona a partir de células B, células T o monocitos.

65 En una modalidad del cuarto aspecto, el paciente recayó durante el tratamiento en, o dentro de los 6 meses después de finalizar el tratamiento previo con el inhibidor no esteroideo de la aromatasa que se administra como terapia adyuvante.

En otra modalidad, el paciente demuestra enfermedad progresiva después de al menos 3 meses de tratamiento previo con el inhibidor no esteroideo de la aromatasas.

5 En otra modalidad, el cáncer de mama es ER positivo.

En otra modalidad, el entinostat y el exemestano se administran secuencialmente en cualquier orden o simultáneamente. En otra modalidad, el entinostat y el exemestano se administran simultáneamente. En otra modalidad, el exemestano se administra primero. En otra modalidad, el exemestano se administra diariamente y el entinostat se administra periódicamente. En otra modalidad, el entinostat se administra semanalmente y el exemestano se administra diariamente. En otra modalidad, el entinostat se introduce en el curso de la terapia con exemestano.

15 Una modalidad proporciona un estuche para usar de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, que comprende una combinación de entinostat y exemestano e instrucciones para la administración de la forma de dosificación.

En una modalidad, el estuche comprende una forma de dosificación de entinostat por cada siete formas de dosificación de exemestano. En otra modalidad, el estuche comprende una forma de dosificación de entinostat por cada 14 formas de dosificación de exemestano. En otra modalidad, el estuche comprende 4 formas de dosificación de entinostat y 28 formas de dosificación de exemestano. En otra modalidad, el estuche comprende 4 formas de dosificación de entinostat y 56 formas de dosificación de exemestano.

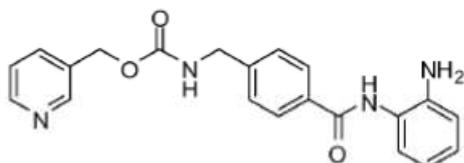
En otra modalidad de cualquiera de los aspectos anteriores, el método comprende, además, administrar una o más terapias seleccionadas a partir de radioterapia, quimioterapia, quimioterapia de dosis alta con trasplante de células madre y terapia con anticuerpos monoclonales. En una modalidad, la radioterapia comprende radioterapia interna y/o externa. En otra modalidad, la quimioterapia comprende administrar al sujeto uno o más de doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel, lapatinib, capecitabina, trastuzumab, bevacizumab, gemcitabina, eribulina o nab-paclitaxel.

Histona Deacetilasa

30 Las HDAC son una familia que incluye al menos dieciocho enzimas, agrupadas en tres clases (Clase I, II y III). Las HDAC de Clase I incluyen, pero no se limitan a, HDAC 1, 2, 3, y 8. Las HDAC de Clase I pueden encontrarse en el núcleo y se cree que se relacionan con represores del control transcripcional. Las HDAC de Clase II incluyen, pero no se limitan a HDACs 4, 5, 6, 7, y 9, y pueden encontrarse tanto en el citoplasma, así como también en el núcleo. Se cree que las HDAC de Clase III son proteínas dependientes de NAD e incluyen, pero no se limitan a, miembros de la familia de proteínas Sirtuina. Los ejemplos no limitantes de proteínas sirtuina incluyen SIRT1-7. Como se usa en la presente descripción, el término "HDAC selectivo" se refiere a un inhibidor de HDAC que no interacciona con las tres clases de HDAC.

Inhibidores de HDAC

40 Los inhibidores de HDAC pueden clasificarse ampliamente en inhibidores pan HDAC e inhibidores selectivos de HDAC. Aunque existe una gran diversidad estructural de inhibidores de HDAC conocidos, estos comparten características comunes: una parte que interacciona con el sitio activo de la enzima y una cadena lateral que se encuentra dentro del canal que conduce al sitio activo. Esto puede verse con los hidroxamatos tales como SAHA, donde se cree que el grupo hidroxamato interacciona con el sitio activo. En el caso de los depsipéptidos, se cree que una reducción intracelular del enlace disulfuro crea un grupo tiol libre (que interacciona con el sitio activo) unido a una cadena alqueno de 4 carbonos. Una diferencia entre los inhibidores de HDAC radica en la forma en que interactúan con el borde del canal de HDAC, que está en el extremo opuesto del canal hacia el sitio activo. Es esta interacción, entre el inhibidor de HDAC y el borde del canal, lo que se cree que explica, al menos en parte, algunas diferencias observadas en la selectividad de los inhibidores de HDAC entre los pan-HDAC, tales como SAHA y los inhibidores selectivos de HDAC, tales como los depsipéptidos. Un inhibidor de HDAC particularmente preferido es el entinostat. El entinostat tiene el nombre químico N-(2-aminofenil)-4-[N-(piridina-3-il)metoxicarbonilamino-metil]-benzamida y la estructura química que se muestra más abajo.



55 Estructura química del entinostat

Aromatasas

El estrógeno es una de las hormonas sexuales femeninas y tiene muchas funciones en el cuerpo. Se ha encontrado que aproximadamente el 80 % de los tumores del cáncer de mama sobreexpresan el receptor de estrógeno y responden positivamente a la presencia de estrógeno. En las mujeres posmenopáusicas, la producción de estrógenos ováricos se reduce y los niveles plasmáticos de estrógenos son generalmente más bajos que en las mujeres premenopáusicas.

5

En las mujeres posmenopáusicas una fuente residual de estrógeno es la síntesis de estrógenos a partir de andrógenos, que es catalizada por la aromatasa. La inhibición de la actividad de la aromatasa debería conducir a una reducción en los niveles de estrógeno y, por lo tanto, a una reducción en el crecimiento de tumores del cáncer de mama que responden positivamente a la presencia de estrógeno.

10

La aromatasa es una enzima de la familia del citocromo P450 y un producto del gen CYP19. La función química de la aromatasa es convertir la testosterona en estradiol y la androstenediona en estrona.

15

Inhibidores de la aromatasa

Los inhibidores de la aromatasa disminuyen los estrógenos del cuerpo mediante el bloqueo de la enzima aromatasa para convertir los andrógenos en estrógeno. Para el tratamiento del cáncer de mama en etapa inicial, ciertos inhibidores de la aromatasa pueden usarse como terapia adyuvante en lugar de tamoxifeno o después de 2 o más años de tamoxifeno. Para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, los inhibidores de la aromatasa se examinan en ensayos clínicos para compararlos con la terapia hormonal con tamoxifeno.

20

Como se describe en la presente descripción, un "inhibidor de la aromatasa" es una molécula que inhibe la actividad de la enzima aromatasa. Los compuestos que son inhibidores de la aromatasa pueden identificarse fácilmente por un experto en la técnica mediante el uso de métodos tales como, por ejemplo, procedimientos de pruebas farmacológicas estándar que miden la inhibición de la conversión de 1,2-³H-androstenediona a estrona.

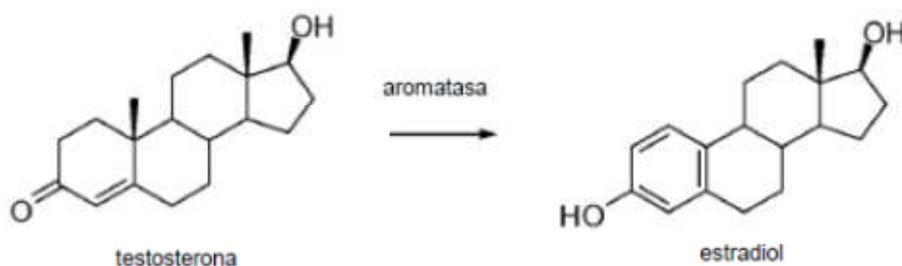
25

En resumen, se prepara una fracción microsomal a partir de la placenta humana mediante el método como se describió por Thompson y Siiteri (J. Biol. Chem., Vol. 249, página 5364 (1974)). La preparación microsomal así obtenida se liofiliza y almacena a -40 °C. Los microsomas placentarios humanos se añaden a 1,2-³H-androstenediona y se incuban durante 20 minutos a 37 °C. La cantidad de aromatización del sustrato marcado se detecta por la pérdida de ³H₂O en el medio de incubación. El sustrato se elimina por extracción con cloroformo, seguido de la adsorción al carbón en suspensión. El carbón se elimina mediante centrifugación y el medio libre de esteroides se cuenta en un contador de centelleo líquido. Las composiciones se evalúan en cuanto a la actividad inhibidora de la aromatasa al añadirlas al medio de incubación antes de la adición de los microsomas. Las cpm relativas obtenidas con y sin la composición se usan para calcular el porcentaje de inhibición de la aromatización de androstenediona a estrona. Los valores de IC₅₀ pueden determinarse gráficamente como la concentración de la composición de prueba a la que la aromatización de androstenediona a estrona se reduce al 50 % del valor del control.

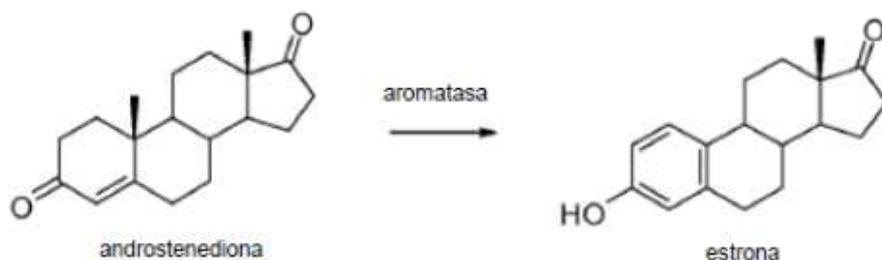
30

35

40



50



60

65

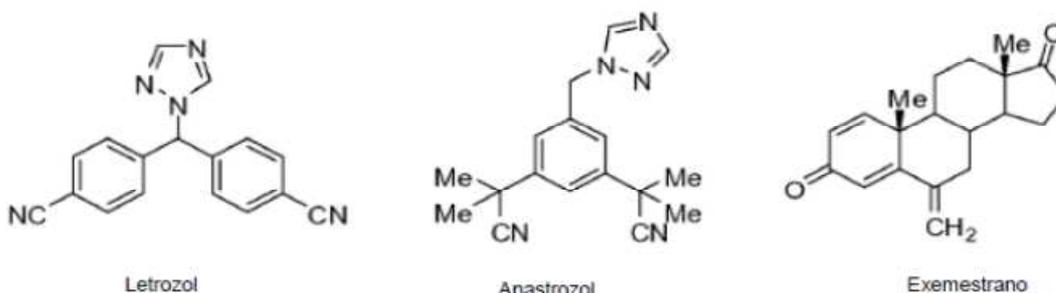
La grasa subcutánea es un sitio importante de la actividad de la aromatasa y se ha sugerido que los niveles plasmáticos de estrógeno se correlacionan con el índice de masa corporal (Longcope y otros, Metabolism 1986, 35, 235-7). Se ha

sugerido que, en la menopausia, los niveles plasmáticos de estrógeno disminuyen de aproximadamente 110 pg/ml a un nivel mucho más bajo de aproximadamente 7 pg/ml. Sin embargo, en mujeres posmenopáusicas, se ha encontrado que la concentración intratumoral de estradiol es aproximadamente 10 veces mayor que en el plasma, probablemente debido a la actividad de la aromatasa dentro del tumor.

5 La inhibición de la aromatasa como una opción de tratamiento para el cáncer de mama se ha estudiado con cierto éxito. Actualmente, tres inhibidores de la aromatasa están aprobados para su comercialización en los EE.UU. para el tratamiento del cáncer de mama, en diversas etapas, en mujeres posmenopáusicas. El letrozol (Femara®) se indica para diversas opciones de tratamiento que incluye el tratamiento adyuvante prolongado del cáncer de mama temprano en mujeres posmenopáusicas con 5 años de tratamiento previo con tamoxifeno, el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, positivo a los receptores hormonales (o desconocido), y el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas con progresión de la enfermedad después de la terapia antiestrógenos.

15 El anastrozol (Arimidex®) se indica para diversas opciones de tratamiento, que incluye el tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano y receptores hormonales-(+), el tratamiento de primera línea de mujeres posmenopáusicas con receptor hormonal-(+) (o desconocido) localmente avanzado o, cáncer de mama metastásico y cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas con progresión de la enfermedad después del tratamiento con tamoxifeno.

20 El exemestano (Aromasin®) se indica para diversas opciones de tratamiento, que incluye el tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano con receptores de estrógeno-(+) quienes han recibido tratamiento de 2-3 años con tamoxifeno y cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas con progresión de la enfermedad después del tratamiento con tamoxifeno.



40 Estos fármacos se agrupan en dos clases: El exemestano (tipo 1) se basa en una estructura química esteroidea y el letrozol y el anastrozol (tipo 2) se basan en una estructura química no esteroidea. Los ensayos clínicos han demostrado que el letrozol es superior al tamoxifeno en el tratamiento de la enfermedad avanzada ER(+). En la enfermedad temprana, la terapia adyuvante con anastrozol parece ser superior a la terapia con tamoxifeno para reducir el riesgo de recaídas. Los resultados recientes de los ensayos clínicos han conducido a que los inhibidores de la aromatasa reemplacen al tamoxifeno como el estándar de tratamiento para el tratamiento del cáncer de mama.

45 **Cáncer de mama**

50 Hoy en día, entre las mujeres en los Estados Unidos, el cáncer de mama permanece como el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia. Una de cada 8 mujeres en los Estados Unidos está en riesgo de desarrollar cáncer de mama. La edad, los antecedentes familiares, la dieta y los factores genéticos se han identificado como factores de riesgo para el cáncer de mama. El cáncer de mama es la segunda causa de muerte entre las mujeres.

Cáncer de mama HER2/neu positivo

55 Los cánceres asociados con la sobreexpresión de HER2/neu incluyen cánceres de mama, de ovario, de endometrio, de próstata, gástrico, de glándula salivares, de páncreas, colorrectal, oral y cáncer de pulmón de células no pequeñas. El cáncer de mama ha sido el centro de los tratamientos anti-HER2/neu.

60 Aproximadamente el 25-30 por ciento de los cánceres de mama tienen una amplificación del gen HER2/neu o sobreexpresión de su producto proteico. La sobreexpresión de este receptor en el cáncer de mama se asocia con un aumento en la recurrencia de la enfermedad y un peor pronóstico.

Cáncer Hormona Positivo

Muchos cánceres de mama requieren de la hormona estrógeno para crecer. En mujeres que han tenido su menopausia, la principal fuente de estrógeno es a través de la conversión de andrógenos en estrógenos. Como se discutió anteriormente, este proceso se lleva a cabo mediante la enzima aromatasa.

5 Cáncer de Mama Triple Negativo

En el tratamiento del cáncer de mama triple negativo en donde el cáncer es negativo al receptor de estrógeno, negativo al receptor de progesterona y negativo al HER2, las composiciones y terapias descritas en la presente descripción pueden combinarse con otros agentes terapéuticos. Tales agentes incluyen, solamente a manera de ejemplo, formulaciones de cetuximab, paclitaxel, docetaxel, taxano, por ejemplo, Abraxane® (ABI-007), Paclitaxel-Cremophor EL, Paclitaxel poliglumex y emulsión inyectable de Paclitaxel (PIE). Estas combinaciones pueden ser ventajosas cuando la asociación del cáncer con la sobreexpresión de HER2 está presente pero no se detecta debido a limitaciones técnicas en las pruebas empleadas para cuantificar la expresión de HER2.

15 Las terapias hormonales son la base del tratamiento del cáncer de mama (BC) con receptores de estrógenos positivos (ER+). Debido tanto a la actividad clínica como al perfil general de efectos secundarios y tolerancia favorables de los agentes hormonales, el estándar de tratamiento típicamente implica la secuencia de agentes hormonales hasta que debido al desarrollo de resistencia y/o crisis viscerales se necesite cambiar a quimioterapia. En las mujeres posmenopáusicas, los inhibidores de la aromatasa (AI) son una clase preferida de terapia antiestrógenos que funciona mediante el bloqueo de la síntesis endógena de estrógenos. El exemestano es un AI esteroideo que se une de manera irreversible e inactiva a la enzima aromatasa con eficacia demostrada en el contexto metastásico después de la progresión sobre un IA no esteroideo, NSA; es decir, letrozol o anastrozol (Chía S, Gradishar W, Mauriac L, y otros.: Ensayo a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de fulvestrant comparado con exemestano después del tratamiento previo con inhibidores de aromatasa no esteroideos en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado positivo para receptores hormonales: resultados de EFECT. J Clin Oncol 26:1664-1670, 2008).

El desarrollo de resistencia a las terapias hormonales en BC avanzado representa un desafío significativo. Los posibles mecanismos de resistencia incluyen el crecimiento independiente de estrógenos, hipersensibilidad a bajas concentraciones de estrógenos, sobreexpresión de ciclina D1, activación constitutiva del factor nuclear kappa B (NFkB), regulación positiva de las vías de señalización del factor de crecimiento y regulación negativa de la expresión del receptor de estrógenos alfa (ER α). Estas vías y mecanismos proporcionan dianas potenciales para intervenciones terapéuticas. El entinostat es un inhibidor oral novedoso de las deacetilasas de histonas (HDAC), con alta especificidad para las HDAC de clase 1 y un perfil farmacológico único que permite la dosificación semanal. La inhibición de HDAC conduce a la elevada acetilación de las lisinas de las proteínas en las células tumorales y de sangre periférica lo que actúa como un marcador subrogado potencial de la actividad farmacodinámica. La especificidad de clase 1 del Entinostat lo distingue de los inhibidores de HDAC (HDACi) vorinostat (Zolinza®) y romidepsina (Istodax®) aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (EE.UU.). En las evaluaciones preclínicas, el entinostat demostró la inhibición del crecimiento de tumores positivo a ER α y la restauración de la sensibilidad hormonal como un resultado de la regulación negativa de las vías de señalización del factor de crecimiento independiente de estrógenos, la normalización de los niveles de ER α y aumentos en los niveles de la enzima aromatasa. (Sabnis GJ, Goloubeva O, Chumsri S, y otros: La activación funcional del receptor de estrógeno- α y la aromatasa por el inhibidor de HDAC entinostat sensibiliza tumores ER-negativos a letrozol. Cancer Res 71:1893-903, 2011; Sabnis GJ, Kazi A, Goloubeva O, Brodie AMH. El inhibidor de HDAC Entinostat restaura la respuesta de Xenoinjertos de MCF-7Ca resistentes a letrozol a IA a través de la modulación de Her-2. Presentado en el 33 Simposio Anual de Cáncer de Mama de San Antonio, San Antonio, TX, 8-12 de diciembre de 2010). Los resultados de los ensayos clínicos particulares descritos en la presente descripción demuestran que la combinación de entinostat con exemestano en cánceres de mama ER+ inhibe los mecanismos de resistencia a la terapia hormonal lo que sensibiliza, de esta manera, a las células para la terapia antiestrógenos con exemestano.

50 Terapia Adicional

Los tratamientos adicionales disponibles para el cáncer de mama que pueden emplearse ventajosamente en combinación con las terapias descritas en la presente descripción incluyen, sin limitación, radioterapia, quimioterapia, terapia con anticuerpos e inhibidores de tirosina quinasa como terapia adyuvante.

La radioterapia es un tratamiento contra el cáncer que usa rayos X de alta energía u otros tipos de radiación para matar las células cancerosas o impedir su crecimiento. La quimioterapia es un tratamiento contra el cáncer que usa fármacos para detener el crecimiento de las células cancerosas, ya sea al matar las células o al detener su división. Cuando la quimioterapia se toma por vía oral o se inyecta en una vena o músculo, los fármacos ingresan al torrente sanguíneo y pueden alcanzar las células cancerosas en todo el cuerpo (quimioterapia sistémica). Cuando la quimioterapia se coloca directamente en la columna vertebral, un órgano o una cavidad corporal tal como el abdomen, los fármacos afectan principalmente a las células cancerosas en esas áreas (quimioterapia regional). La forma en que se administra la quimioterapia depende del tipo y la etapa del cáncer que se trata.

65 En la técnica se conocen diferentes agentes quimioterapéuticos para tratar el cáncer de mama. Los agentes citotóxicos usados para tratar el cáncer de mama incluyen doxorubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, mitomicina C,

mitoxantrona, paclitaxel, formulaciones de taxano, tales como, solamente a manera de ejemplo, Abraxane® (ABI-007), Paclitaxel-Cremophor EL, Paclitaxel poliglumex, y emulsión inyectable de Paclitaxel (PIE), gemcitabina, docetaxel, capecitabina y epirubicina.

5 Otra quimioterapia contra el cáncer de mama incluye el tratamiento con uno o más de bendamustina, carboplatino (por ejemplo, Paraplatin®), carmustina (por ejemplo, BCNU®), clorambucilo (por ejemplo, Leukeran®), cisplatino (por ejemplo, Platinol®), ciclofosfamida inyectable (por ejemplo, Cytosan®), ciclofosfamida oral (por ejemplo, Cytosan®), dacarbazina (por ejemplo, DTIC®), ifosfamida (por ejemplo, ifex®), lomustina (por ejemplo, CCNU®), mecloretamina (por ejemplo, mostaza nitrogenada, Mustargen®), melfalan (por ejemplo, Alkeran®), procarbazona (por ejemplo, Matulane®), bleomicina (por ejemplo, Blenoxane®), doxorubicina (por ejemplo, Adriamycin®, Rubex®), epirubicin, Idarubicin (por ejemplo, Idamycin®), mitoxantrona (por ejemplo, Novantrone®), gemcitabina (por ejemplo, Gemzar®), mercaptopurina oral (por ejemplo, Purinethol®), metotrexato, pentostatin IV (por ejemplo, Nipent®), tioguanina oral (por ejemplo, Lanvis®), etoposido oral (por ejemplo, VP-16, VePesid®, Etopophos) - etoposido IV (por ejemplo, VP-16, VePesid®, Etopophos), vinblastina (por ejemplo, Velban®), vincristina (por ejemplo, Oncovin®), vinorelbina (por ejemplo, Navelbine®), dexametasona (por ejemplo, Decadron®), metilprednisolona (por ejemplo, Medrol®), y prednisona (por ejemplo, Deltasone®).

La terapia con anticuerpos monoclonales es un tratamiento para el cáncer que usa anticuerpos fabricados en laboratorios, a partir de un tipo único de célula del sistema inmunitario. Estos anticuerpos pueden identificar sustancias sobre las células cancerosas o sustancias normales que pueden ayudar en el crecimiento de las células cancerosas. Los anticuerpos se adhieren a las sustancias y matan las células cancerosas, bloquean su crecimiento o evitan que se propaguen. Los anticuerpos monoclonales se administran por infusión. Pueden usarse solos o para transportar fármacos, toxinas o material radiactivo directamente a las células cancerosas. Además, los anticuerpos monoclonales se usan en combinación con quimioterapia como terapia adyuvante.

25 El trastuzumab (Herceptin®) es un anticuerpo monoclonal que bloquea los efectos de la proteína del factor de crecimiento HER2, que transmite señales de crecimiento a las células del cáncer de mama.

30 El trastuzumab conduce a respuestas clínicas como un agente único y mejora la supervivencia cuando se añade a la quimioterapia para el cáncer de mama avanzado HER2 positivo. Sin embargo, algunos pacientes no responden al trastuzumab, y eventualmente la mayoría desarrolla resistencia clínica. Los mecanismos de resistencia intrínseca y adquirida al trastuzumab son poco conocidos. Se informó un estudio que utilizó un enfoque basado en líneas celulares para delinear las alteraciones genéticas y proteicas asociadas con la resistencia (D. Tripathy y otros Journal of Clinical Oncology, 2005 Vol 23, No 16S, 3121). Estos investigadores estudiaron dos líneas celulares de cáncer de mama HER2-positivas (BT474 y SKBR3) que se pasaron sucesivamente en presencia de trastuzumab hasta que fue documentada la resistencia *in vitro*. Las líneas celulares resistentes emergieron después de 12 meses y exhibieron una tasa de crecimiento 3 veces más rápida en ausencia de trastuzumab. Después de la exposición a trastuzumab, se observó la detención insensible en G₀/G₁ en comparación con las células resistentes (84 vs 68 %), con menos células en fase S (3 vs 14 %). Las líneas celulares resistentes exhibieron menos cambios en la expresión génica con trastuzumab así como también la regulación positiva del receptor de quimiocina CXCR4 y los reguladores del punto de control mitótico, y la regulación negativa de PTEN en comparación con las células sensibles.

45 Los tratamientos adicionales, ilustrativos, que pueden combinarse ventajosamente con las composiciones y terapias descritas en la presente descripción pueden incluir, sin limitación, la administración de agentes que incluyen, pero no se limitan a lapatinib, solo o en combinación con capecitabina, docetaxel, epirubicina, epotilona A, B o D, acetato de goserelina, paclitaxel, pamidronato, bevacizumab o trastuzumab.

50 En algunas modalidades, la terapia adicional comprende quimioterapia que comprende administrar al sujeto uno o más de doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel, lapatinib, capecitabina, trastuzumab, bevacizumab, gemcitabina, eribulina o nab-paclitaxel.

Formulaciones Orales

55 Las formulaciones orales que contienen los ingredientes farmacéuticos activos descritos en la presente descripción pueden comprender cualquier forma oral usada convencionalmente, que incluye: tabletas, cápsulas, píldoras, trociscos, grageas, pastillas, sellos, gránulos, goma de mascar medicada, gránulos, polvos a granel, polvos efervescentes o no efervescentes o gránulos, soluciones, emulsiones, suspensiones, soluciones, obleas, aspersiones, elixires, jarabes, formas bucales y líquidos orales. Las cápsulas pueden contener mezclas del (de los) compuesto(s) activo(s) con cargas inertes y/o diluyentes tales como los almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz, patata o tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosas en polvo, tales como celulosas cristalinas y microcristalinas, harinas, gelatinas, gomas, etc. Las formulaciones de tabletas útiles pueden prepararse por compresión convencional, métodos de granulación húmeda o de granulación en seco y usar diluyentes, agentes aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, agentes modificadores de la superficie (que incluyen los surfactante), agentes de suspensión o estabilizantes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa cálcica, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido algínico, goma arábiga, goma xantana, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato cálcico, glicina,

dextrina, sacarosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, talco, almidones secos y azúcar en polvo. En algunas modalidades, están los agentes modificadores de superficie que incluyen agentes modificadores de superficie no iónicos y aniónicos. Por ejemplo, los agentes modificadores de superficie incluyen, pero no se limitan a, poloxámero 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de aluminio y magnesio y trietanolamina. Las formulaciones orales en la presente descripción pueden usar formulaciones estándar de liberación retardada o de tiempo para alterar la absorción del(de los) compuesto(s) activo(s). La formulación oral puede consistir, además, en la administración del ingrediente activo en agua o en un zumo de fruta, que contiene solubilizantes o emulsionantes apropiados, según sea necesario.

Administración Oral

Como se describe en la presente descripción, la terapia de combinación descrita en la presente descripción puede administrarse simultáneamente o puede administrarse en un régimen escalonado, con la administración del entinostat en un momento diferente durante el curso de la quimioterapia en comparación con el inhibidor de la aromatasas. Esta diferencia de tiempo puede variar desde varios minutos, horas, días, semanas, o más entre las administraciones de los dos compuestos. Por lo tanto, el término combinación no significa necesariamente que se administra al mismo tiempo o como una dosis unitaria, sino que cada uno de los componentes se administra durante un período de tratamiento deseado. Además, los agentes pueden administrarse por diferentes rutas. Como es típico para los regímenes quimioterapéuticos, un ciclo de quimioterapia puede repetirse varias semanas después, y puede seguir el mismo límite de tiempo para la administración de los dos compuestos, o puede modificarse en base a la respuesta del paciente.

En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción pueden proporcionarse en formas de dosificación sólida, semisólida o líquida para administración oral. Como se usa en la presente descripción, la administración oral incluye, además, administración bucal, lingual y sublingual. Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, pero no se limitan a, tabletas, cápsulas, píldoras, trociscos, pastillas, grageas, sellos, gránulos, goma de mascar medicada, gránulos, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, soluciones, emulsiones, suspensiones, soluciones, obleas, aspersiones, elixires y jarabes. Además del (de los) ingrediente(s) activo(s), las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, diluyentes, desintegrantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración de colorantes, edulcorantes y aromatizantes.

Los aglutinantes o granuladores imparten cohesión a una tableta para asegurar que la tableta permanezca intacta después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melazas y lactosa; gomas naturales y sintéticas, como acacia, ácido alginico, alginatos, extracto de musgo irlandés, goma Panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactan de alerce, tragacanto en polvo y goma guar; celulosas, tales como etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa cálcica, carboximetil celulosa sódica, metil celulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y sus mezclas. Los rellenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y sus mezclas. El aglutinante o relleno puede estar presente de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 % en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción.

Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en una cantidad suficiente, pueden impartir propiedades a algunas tabletas comprimidas que permiten la desintegración en la boca mediante la masticación. Tales tabletas comprimidas pueden usarse como tabletas masticables.

Los desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido alginico; gomas, tales como goma guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crospovidona; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tal como almidón glicolato de sodio; polacrilina de potasio; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca y almidón pregelatinizado; arcillas; alinea; y sus mezclas. La cantidad de disgregante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción varía según el tipo de formulación, y es fácilmente discernible por los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción pueden contener de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 % o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso de un desintegrante.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido

esteárico; lauril sulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, que incluye aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de cinc; oleato de etilo; laureato de etilo; agar; almidón; licopodio; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA); y sus mezclas. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción pueden contener de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % en peso de un lubricante.

Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA), y talco libre de asbesto. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD&C aprobados, certificados y solubles en agua, y colorantes FD&C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina y lacas de color y sus mezclas. Una laca de color es la combinación por adsorción de un colorante soluble en agua a un óxido hidratado de un metal pesado, que resulta en una forma insoluble del colorante. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable, tales como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, como sacarina y aspartamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gelatina, goma arábica, tragacanto, bentonita y surfactantes, tales como monooleato de polioxietileno sorbitán (TWEEN® 20), monooleato de polioxietileno sorbitán 80 (TWEEN® 80) y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, carbometilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y lauril éter de polioxietileno. Los solventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de líquidos no acuosos usados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

Debe entenderse que muchos portadores y excipientes pueden cumplir diversas funciones, incluso dentro de la misma formulación.

En modalidades adicionales, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción pueden proporcionarse como tabletas comprimidas, triturados de tableta, grageas masticables, tabletas de disolución rápida, tabletas comprimidas múltiples, o tabletas de recubrimiento entérico, recubiertas de azúcar o tabletas recubiertas con película. Las tabletas con recubrimiento entérico son tabletas comprimidas recubiertas con sustancias que resisten la acción del ácido del estómago, pero se disuelven o se desintegran en el intestino, por lo tanto, se protege a los ingredientes activos del entorno ácido del estómago. Los revestimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, grasas, fenilsalicilato, ceras, goma laca, goma laca amoniacal y ftalatos de acetato de celulosa. Las tabletas recubiertas de azúcar son tabletas comprimidas rodeadas por un recubrimiento de azúcar, que puede ser beneficioso para cubrir los sabores u olores objetables y para proteger las tabletas de la oxidación. Las tabletas recubiertas con película son tabletas comprimidas que están cubiertas con una capa fina o película de un material soluble en agua. Los recubrimientos de película incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y acetato ftalato de celulosa. El recubrimiento de película imparte las mismas características generales que el revestimiento de azúcar. Las tabletas comprimidas múltiples son tabletas comprimidas fabricadas por más de un ciclo de compresión, que incluyen las tabletas en capas, y las tabletas revestidas a presión o secas.

Las formas de dosificación en tabletas pueden prepararse a partir del ingrediente activo en formas en polvo, cristalinas o granulares, solos o en combinación con uno o más portadores o excipientes descritos en la presente descripción, que incluye aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes saborizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de tabletas y grageas masticables.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción pueden proporcionarse como cápsulas suaves o duras, que pueden prepararse a partir de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato cálcico. La cápsula de gelatina dura, conocida además como cápsula de relleno seco (DFC), consta de dos secciones, una que se desliza sobre la otra, por lo tanto, rodea completamente al ingrediente activo. La cápsula elástica suave (SEC) es una cubierta globular suave, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina suave pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son como se describió en la presente descripción, que incluyen metil- y propil-parabenos, y ácido sórbico. Las formas de dosificación líquida, semisólida y sólida proporcionadas en la presente descripción pueden encapsularse en una cápsula. Las formas de dosificación líquida y semisólida adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen tales soluciones pueden prepararse como se describió en las Patentes de los EE.UU. núm. 4,328,245; 4,409,239; y 4,410,545. Además, las cápsulas pueden recubrirse como conocen los expertos en la técnica para modificar o sostener la disolución del ingrediente activo.

En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción pueden proporcionarse en formas de dosificación líquida y semisólida, que incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en el que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos a través de otro líquido, que puede ser aceite en agua o agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir líquidos

o solventes no acuosos farmacéuticamente aceptables, agente emulsionante y conservante. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión y conservante farmacéuticamente aceptable. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un di(alquil inferior) acetal de un alquil aldehído inferior (el término "inferior" significa un alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono), por ejemplo, dietil acetal de acetaldéhído; y un solvente miscible en agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones claras, endulzadas e hidroalcohólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y además, pueden contener un conservante. Para una forma de dosificación líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol puede diluirse con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para medir convenientemente para la administración.

Otras formas de dosificación líquidas y semisólidas útiles incluyen, pero no se limitan a, las que contienen el (los) ingrediente(s) activo(s) proporcionado(s) en la presente descripción, y un mono- o polialquilenglicol dialquilado, que incluye, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetiléter, polietilenglicol-550-dimetiléter, polietilenglicol-750-dimetiléter, en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción para administración oral pueden proporcionarse, además, en forma de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas de dosificación micelar pueden prepararse como se describió en Patente de los EE.UU. núm. 6,350,458.

En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción pueden proporcionarse como gránulos y polvos no efervescentes o efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosificación líquida. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Los agentes colorantes y saborizantes pueden usarse en todas las formas de dosificación anteriores.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, que incluyen formas de liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En modalidades adicionales, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción pueden formularse conjuntamente con otros ingredientes activos que no deterioran la acción terapéutica deseada, o con sustancias que complementan la acción deseada.

40 EJEMPLOS

Ejemplo 1a

45 Un Estudio Fase 2, Aleatorizado, Doble Ciego, de Exemestano con y sin Entinostat en Mujeres Posmenopáusicas con Cáncer de Mama Positivo para el Receptor de Estrógenos, Localmente Recurrente o Metastásico, que Progresa después del Tratamiento con un Inhibidor No Esteroideo de la Aromatasa

50 El propósito de este estudio es evaluar la seguridad y eficacia del entinostat en combinación con exemestano en el tratamiento del cáncer de mama avanzado.

Las Medidas de Resultado Primario son comparar la eficacia de exemestano junto con exemestano más entinostat, que se determina por la duración de la supervivencia libre de progresión (PFS) medida a partir de la fecha de aleatorización.

55 Las Medidas de Resultado Secundario son comparar la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la tasa de beneficio clínico (CBR), y evaluar la seguridad y tolerabilidad del entinostat en combinación con el exemestano, que se mide por los eventos adversos y los parámetros de seguridad del laboratorio.

60 Diseño del estudio

65

5

10

15

20

25

Brazo	Intervenciones Asignadas
1: Experimental	Fármaco: entinostat
exemestano (Aromasin) 25 mg diarios más entinostat 5mg PO una vez/semana	SNDX-275 tableta de 5 mg PO una vez/semana
Intervenciones:	
	Fármaco: exemestano
• Fármaco: entinostat	exemestano 25 mg PO QD
• Fármaco: exemestano	Otro nombre: Aromasin
2: Comparación con Placebo	Fármaco: exemestano
exemestano (Aromasin) 25 mg al día más placebo PO una vez/semana	exemestano 25 mg PO QD
Intervención: Fármaco: exemestano	Otro nombre: Aromasin

30

Criterios de elegibilidad

Edades Elegibles para el Estudio:	18 años y mayores
Géneros Elegibles para el Estudio:	Femenino
Acepta Voluntarios Saludables:	No

35

40

Criterios de inclusión:

- Pacientes femeninas postmenopáusicas
- Cáncer de mama ER+ confirmado histológicamente o citológicamente
- Recaída o progreso después del tratamiento previo con AI
- La enfermedad metastásica debe ser medible
- Las pacientes que reciben radiación paliativa en las lesiones no diana deben tener un período de lavado de 2 semanas después de finalizar el tratamiento, antes de la inscripción
- La paciente puede haber recibido una quimioterapia previa como parte de la terapia de primera línea, siempre que se haya recibido antes de iniciar el IA previo.
- Estado funcional ECOG: 0 a 1
- Parámetros de laboratorio: a) Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dL; plaquetas $\geq 100,0 \times 10^9/L$; ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ sin usar factores de crecimiento hematopoyético b) Creatinina menos de 2.5 veces del límite superior de lo normal para la institución c) AST y ALT menos de 2,5 veces del límite superior de lo normal para la institución
- Ser capaz de comprender y dar el consentimiento informado por escrito y cumplir con los procedimientos del estudio

50

55

Criterios de Exclusión:

- Recaída en el tratamiento con IA no esteroideo después de menos de 12 meses para pacientes en el contexto adyuvante
- Enfermedad progresiva después de menos de 3 meses de tratamiento con los IA más recientes para pacientes con enfermedad metastásica
- Metástasis rápidamente progresivas y potencialmente mortales
- Cualquier radioterapia paliativa a la lesión medible
- Tratamiento previo con SNDX-275 o cualquier otro inhibidor de HDAC, que incluye el ácido valproico

60

- Alergia a las benzamidas o componentes inactivos del fármaco del estudio
- Un historial de alergias a cualquier ingrediente activo o inactivo de exemestano
- Cualquier afección médica concomitante que impida la adherencia adecuada al tratamiento del estudio
- El paciente actualmente está inscrito (o finalizó dentro de los 30 días previos a la administración del fármaco del estudio) en otro estudio de investigación de fármacos
- El paciente actualmente recibe tratamiento con ácido valproico, Zolinda (vorinostat) o cualquier otro inhibidor de HDAC o inhibidor de la ADN metiltransferasa o cualquier tratamiento sistémico contra el cáncer (con la excepción de Lupron)

La Figura 1 proporciona un resumen del ensayo clínico Fase 2 que indica el esquema de dosificación de los brazos del tratamiento.

La Figura 2 proporciona un resumen de los criterios de inclusión para el ensayo clínico Fase 2 que detalla un tratamiento previo aceptable.

La Figura 3 proporciona un resumen de las poblaciones de pacientes inscritos en el ensayo clínico Fase 2.

La Figura 4 proporciona un análisis detallado de la población de pacientes inscritos en el ensayo clínico Fase 2.

La Figura 5 proporciona un resumen de la supervivencia libre de progresión durante el ensayo clínico fase 2. El grupo placebo (exemestano solo) tuvo una mediana de PFS de 2,3 meses, el grupo de tratamiento (exemestano y entinostat) tuvo una mediana de PFS de 4,3 meses.

La Figura 6 proporciona un análisis del beneficio de acuerdo con el subgrupo durante el ensayo clínico Fase 2. Los pacientes resistentes al tratamiento hormonal mostraron el mayor beneficio.

La Figura 7 proporciona un análisis del cambio en el volumen del tumor y el tipo de respuesta observada durante el ensayo clínico Fase 2.

La figura 8 proporciona un resumen de la supervivencia global observada durante el ensayo clínico Fase 2.

La Figura 9 proporciona un resumen de los eventos adversos observados durante el ensayo clínico Fase 2. La combinación de exemestano y entinostat fue bien tolerada.

La Figura 10 proporciona un resumen general del ensayo clínico Fase 2.

El ensayo clínico descrito en el Ejemplo 1a fue un estudio Fase 2 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de exemestano con y sin entinostat, en 130 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo a receptores de estrógeno, localmente recurrente o metastásicos, que progresa después del tratamiento con los inhibidores no esteroideos de la aromataasa anastrozol o letrozol. El criterio de éxito primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión. Otros criterios de éxito incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR), la tasa de beneficio clínico (CBR), la supervivencia global (OS) y la seguridad y tolerabilidad. Todos los pacientes habían recibido terapia hormonal previa (1 línea previa 42 %; > 1 línea previa 58 %), y 33 % habían recibido quimioterapia previa en el contexto de cáncer de mama avanzado. Los resultados de este estudio con brazos bien equilibrados incluyen los siguientes:

- En la población con intención de tratar, la supervivencia libre de progresión fue significativamente más larga (definida prospectivamente como una $p < 0.10$ unilateral) con exemestano más entinostat que con exemestano más placebo (4,28 versus a 2,27 meses, respectivamente; riesgo relativo (HR) = 0,73; $p=0,06$);
- En la población por intención de tratar, con una mediana de seguimiento de 18 meses, la supervivencia global fue significativamente más larga con exemestano más entinostat que con exemestano más placebo (26,94 versus 20,33 meses, respectivamente; riesgo relativo (HR) = 0,56; $p=0,027$);
- En el subgrupo de pacientes tratados con entinostat con datos de acetilación de proteínas ($n=27$), la mediana de PFS aumentó a más de seis meses en los pacientes que exhiben hiperacetilación de las lisinas de las proteínas;
- El entinostat combinado con exemestano fue bien tolerado con los eventos adversos (AE) más frecuentes que consisten en fatiga, alteraciones gastrointestinales y anomalías hematológicas; y
- La tasa de AE graves fue de manera similar para exemestano más entinostat (13 %) y exemestano más placebo (12 %).

El estudio demostró que los pacientes que recibieron entinostat con la terapia hormonal exemestano vivieron más tiempo sin que su enfermedad empeorara en comparación con los pacientes que recibieron exemestano solo. El entinostat combinado con exemestano prolonga la supervivencia libre de progresión, reduce el riesgo de progresión de la enfermedad en un 27 % y demuestra una mejora en la supervivencia global para las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico positivo al receptor de estrógeno. En un subgrupo de pacientes evaluados para una

medición farmacodinámica de la eficacia del entinostat, este estudio demostró evidencias de la asociación entre la hiperacetilación de las lisinas de las proteínas con el resultado clínico positivo.

Ejemplo 1b

5

En el seguimiento de 23 meses de los pacientes del estudio descrito anteriormente en el Ejemplo 1a, un estudio Fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de exemestano con y sin entinostat en 130 pacientes con cáncer de mama receptor de estrógeno positivo, localmente recurrente o metastásico, la mediana de supervivencia global de los pacientes con exemestano más entinostat alcanzó 26.9 meses versus 19,8 meses con exemestano más placebo. Esto representa una reducción del 42 % ($p = 0,04$) en el riesgo de muerte para estos pacientes. Los primeros datos de este estudio demostraron una duplicación casi total de la supervivencia libre de progresión (PFS) (4,3 versus 2,3 meses) con exemestano más entinostat y la identificación de un subgrupo de estos pacientes cuya mediana de PFS alcanzó 8,5 meses.

10

15

La conclusión es que después de dos años de seguimiento, los pacientes tratados con entinostat y exemestano se beneficiaron con una supervivencia global adicional de siete meses. Este estudio ilustra no solo una ventaja de supervivencia libre de progresión (4,3 meses versus 2,3 meses) sino, además, un beneficio de supervivencia global para esta combinación que, junto con un excelente perfil de seguridad y tolerabilidad, proporciona evidencias de beneficio de esta terapia.

20

Los datos más destacados de los 23 meses de seguimiento incluyen:

25

- Supervivencia global: 26,9 meses para exemestano + entinostat versus 19,8 meses para exemestano + placebo HR = 0,58 (IC 95 %: 0,34, 0,97) $p = 0,04$;
- Supervivencia libre de progresión: 4,3 meses para exemestano + entinostat versus 2,3 meses para exemestano + placebo HR = 0,73 (IC 95 %: 0,49, 1,09) $p = 0,06$; Significación unilateral, definida prospectivamente como $<0,10$;
- Supervivencia libre de progresión de 8,5 meses para exemestano + entinostat en un subgrupo de pacientes con aumento en la acetilación de proteína versus 2,8 meses en pacientes no acetiladores HR = 0,32 (IC 95 %: 0,13, 0,79);
- Tendencia en la mejora de la supervivencia libre de progresión en pacientes resistentes al tratamiento hormonal versus pacientes sensibles al tratamiento hormonal; y
- El exemestano combinado con entinostat fue bien tolerado y los eventos adversos más frecuentes consistieron en fatiga, alteraciones gastrointestinales y anomalías hematológicas.

30

Ejemplo 1c

35

Estudio Fase 2 confirmatorio

El criterio de éxito primario fue la supervivencia libre de progresión (PFS). En un subgrupo de pacientes se recolectaron las células mononucleares de sangre periférica antes y después de la dosis en el ciclo 1 para la evaluación de la acetilación de las lisinas en las proteínas como un biomarcador de la actividad del entinostat (Figura 11).

40

Pacientes y Métodos

45

Diseño del Estudio: Este fue un estudio Fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de exemestano ± entinostat en pacientes con BC localmente avanzado o metastásico que había progresado después de un NSAI (Figura 12). Ciento treinta (130) pacientes se inscribieron entre junio de 2008 y julio de 2010 en 38 sitios en América del Norte, Europa Central y Rusia. Todos los pacientes proporcionaron su consentimiento informado por escrito. Los pacientes se aleatorizaron en una relación de 1:1 mediante el uso de un esquema de aleatorización bloqueado para exemestano más entinostat (EE; $n=64$) o exemestano más placebo (EP; $n=66$). La aleatorización se estratificó por 1) contexto de tratamiento previo con NSAI (adyuvante/metastásico); 2) metástasis en hueso solamente (sí/no); y 3) región geográfica (América del Norte/Europa Central y Rusia). El esquema de aleatorización se preparó y se mantuvo por un proveedor independiente de servicios estadísticos. El protocolo permitió la inscripción de aproximadamente el 20 % de los pacientes con enfermedad no medible. El tratamiento con exemestano 25 mg por vía oral (PO) una vez al día más entinostat 5 mg o placebo PO una vez a la semana continuó hasta enfermedad progresiva (PD) o toxicidad inaceptable.

55

Elegibilidad: Se eligieron mujeres posmenopáusicas con BC ER+ que actualmente experimentan una recaída o progresión de la enfermedad mientras recibían un NSAI. Las pacientes tuvieron 1) recaídas después del tratamiento adyuvante con NSAI administrado durante al menos 12 meses o, 2) progresión de la enfermedad después del tratamiento con NSAI administrado durante al menos 3 meses en el contexto metastásico/avanzado. Se permitió una línea previa de quimioterapia en el contexto metastásico si se administró antes del NSAI más reciente. Dentro de las 4 semanas previas al inicio del tratamiento del estudio, los pacientes deben haber tenido al menos 1 lesión medible (≥ 20 mm por técnicas convencionales o ≥ 10 mm por tomografía computarizada espiral [CT]), o con metástasis óseas solamente, una gammagrafía ósea positiva confirmada por resonancia magnética (MRI) o tomografía por emisión de positrones (PET)-CT. Los requisitos adicionales incluyen, un estado funcional según criterios del Grupo de Oncología Cooperativo del Este (ECOG) de 0 o 1; parámetros hematológicos adecuados; y creatinina, aspartato transaminasa y

65

alanina transaminasa < 2.5 veces del límite superior de lo normal. Se excluyeron los pacientes tratados previamente con fulvestrant, exemestano, entinostat o cualquier otro HDACi.

5 Procedimientos y Tratamiento: Los ciclos de tratamiento fueron de 28 días de duración. Los pacientes se evaluaron en el día (D) 1, D8 y D15 durante el Ciclo (C) 1 y en D1 de todos los ciclos posteriores. En un subgrupo de pacientes se tomaron muestras de sangre periférica antes y después de la dosificación en D1, 8 o 15 de C1. Las evaluaciones de respuesta paciente/enfermedad se realizaron en D22 de C2 y en ciclos alternos a partir de entonces. Después de completar el tratamiento del estudio, los pacientes ingresaron en el seguimiento posterior al tratamiento para la evaluación de la supervivencia global y terapias posteriores. Las pacientes debían seguirse hasta el fallecimiento, el retiro del consentimiento o el cierre del estudio por parte del patrocinador.

10 Evaluaciones:

15 Evaluación de Seguridad: La seguridad se evaluó por los eventos adversos (AE), mediante el uso de la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 3.0, electrocardiogramas, hematología y química sérica, estado funcional según ECOG, y signos vitales.

20 Evaluación de Eficacia: La enfermedad se evaluó mediante el uso de los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.0. Se obtuvieron tomografías computarizadas mejoradas con contraste al inicio, cada dos ciclos durante 12 meses, y cada tercer ciclo a partir de entonces. Además, se evaluó la PD mediante gammagrafía ósea y síntomas clínicos, según el caso.

25 Criterios de éxito: El criterio de éxito primario fue PFS, definida como el número de meses desde la aleatorización hasta la PD documentada o el fallecimiento debido a cualquier causa. Los criterios de éxito secundarios incluyeron la respuesta global (OR, respuesta completa [CR] + respuesta parcial [PR]) y las tasas de beneficio clínico (CBR, OR + enfermedad estable [SD] durante ≥ 6 meses). La supervivencia global (OS) fue un criterio de éxito exploratorio. Los subgrupos predefinidos incluyeron sensibles a NSAI: pacientes que tuvieron una CR, PR o SD durante 6 meses en su terapia precedente con NSAI en el contexto avanzado o quienes recayeron al menos 1 año después de finalizar un tratamiento con NSAI en el contexto adyuvante, y resistente a NSAI: todos los otros pacientes.

30 Farmacodinámica exploratoria: La acetilación de las lisinas en las proteínas se midió mediante múltiples parámetros de citometría de flujo en células mononucleares de sangre periférica (PBMC; células B CD19+, células T CD3+ y monocitos CD14+) recolectadas antes y después del tratamiento en D1, D8 y D15 de C1 para explorar la asociación con PFS.

35 Métodos Estadísticos:

40 Chia, y otros, informaron una mediana de PFS de 3.7 meses con exemestano en el tratamiento de BC avanzado que demostró PD o recurrencia después de un NSAI. Se formuló la hipótesis de que la adición de entinostat a exemestano aumentaría la mediana de PFS en 2.3 meses (es decir, de 3,7 a 6,0 meses), lo que corresponde a un riesgo relativo objetivo (HR) de 0,62. Para el análisis primario de PFS, se requirieron un total de 77 eventos de progresión para detectar tal una mejora en el HR con una potencia ≥ 80 %, un nivel de significación unilateral de 0,10 y una prueba de log-rank. Se requirieron un total de 92 eventos para una potencia de 85 %, y se requirieron 112 eventos para una potencia de 90 %. Las tasas de error iniciales de tipo 1 y 2 elegidas para este estudio y el tamaño del efecto del tratamiento dirigido son consistentes con las propuestas por Rubenstein, y otros, y Korn, y otros, para los estudios Fase 2 de tamizaje (Rubinstein LV, Korn EL, Freidlin B, y otros: Design issues of randomized Phase 2 trials and a proposal for Phase 2 screening trials. *J Clin Oncol* 23:7199-7206, 2005; Korn EL, Arbuck SG, Pluda JM, y otros: Clinical trial designs for cytostatic agents: are new approaches needed? *J Clin Oncol* 19:265-272, 2001).

50 La PFS se resumió descriptivamente mediante el uso del método de Kaplan-Meier y se informó sobre la base de 116 eventos de progresión desde marzo de 2012. El HR se estimó a partir de un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox, y el placebo sirvió como la referencia para el cálculo. La comparación inferencial primaria entre los grupos se realizó mediante la prueba de log-rank, estratificada por los 3 factores de aleatorización. Para los pacientes que fallecieron antes de la documentación de la PD, la fecha del fallecimiento se usó como la fecha de PD. La duración de la PFS se registró en la última evaluación de la enfermedad para los pacientes que iniciaron una terapia anticancerosa definida no protocolizada, se perdieron durante el seguimiento o no tenían documentación de la PD. Para determinar si la tasa de riesgo reducida para PFS y OS atribuida al tratamiento con entinostat en el modelo univariado seguía presente después de tener en cuenta los factores relacionados con el paciente, la enfermedad y el tratamiento previo, se usaron modelos multivariados de Cox. Los análisis de eficacia se realizaron mediante el uso de la Población por Intención de Tratar, definida como todos los pacientes aleatorizados. Todos los valores de p informados son unilaterales y evaluados mediante el uso de un nivel de significación de 0,10.

60 Los análisis de seguridad se realizaron mediante el uso de la Población de Seguridad (todos los pacientes que recibieron ≥ 1 dosis de entinostat/placebo). La seguridad se evaluó por una Junta independiente de Monitoreo de Datos de Seguridad. Todos los investigadores y los pacientes participantes permanecen cegados al tratamiento asignado en el estudio, ya que continúa el seguimiento posterior al tratamiento.

En un subgrupo de pacientes se evaluó desde el inicio la asociación de PFS con el grado de cambio en la acetilación de las lisinas de las proteínas en las PBMC, como un análisis exploratorio posterior mediante el uso del modelo de riesgo proporcional de Cox. Se realizaron análisis en los 3 tipos de células (células B, células T, monocitos) para la consistencia de los resultados y para ayudar en la selección del tipo de célula óptima para el análisis en estudios futuros.

Resultados:

Características de los Pacientes: Un total de 130 pacientes se aleatorizaron, 64 para EE y 66 para EP (Figuras 3 y 12). Los grupos de tratamiento generalmente estaban bien equilibrados con la excepción de la enfermedad visceral (53 % EE versus 67 % EP), mediana de duración desde el diagnóstico inicial de BC (7,9 años EE versus 4,6 años EP) y mediana de duración desde el diagnóstico de BC avanzado (19,5 versus 17,2 meses, respectivamente).

De los 130 pacientes aleatorizados, 85 (EE =45, EP=40) cumplieron con la definición especificada por el estudio (ver criterios de éxito) de sensibilidad a NSAI (1 había progresado después de NSAI adyuvante y 84 habían progresado después de NSAI metastásico) y 45 (EE=19, EP=26) fueron resistentes a los NSAI (18 habían progresado después de NSAI adyuvante, y 27 habían progresado después de NSAI metastásico).

Eficacia: En la población ITT, la mediana de PFS fue de 4,3 meses para EE versus 2,3 meses para EP, con un HR=0,73; IC del 95 %: 0,50; 1,07; p = 0,055 (significativo de acuerdo con los criterios de diseño especificados previamente). El beneficio de PFS a favor de EE fue consistente en todos los subgrupos de importancia pronóstica, que incluye los pacientes con resistencia adquirida (sensibilidad a los NSAI, HR=0,85; n=85) y resistencia primaria (resistente a NSAI, HR=0,47; n=45). El OR y CBR fueron similares para EE y EP (OR: 6,3 % y 4,6 %, respectivamente, CBR: 28,1 % y 25,8 %, respectivamente). La mediana de OS fue de 28,1 meses (EE) y 19,8 meses (EP); HR 0,59; CI 0,36, 0,97; p=0,018 con la incidencia de fallecimiento en 42 % para EE y 65 % para EP. Los análisis multivariados indicaron que los resultados favorables de PFS y OS para EE versus EP se conservaron cuando se ajustaron para los factores basales, que incluyen la enfermedad visceral y la duración del diagnóstico de BC avanzado.

Seguridad: Un total de 129 pacientes (EE = 63, EP = 66) se encontraban en la Población de Seguridad. Un paciente de EE se retiró del estudio antes de recibir tratamiento. En comparación con EP, EE tuvo una mayor tasa de AE (95 % versus 85 %), Grado (G) 3 AE (44 % versus 23 %), G4 AE (6 % versus 3 %), AE que condujeron a la modificación de la dosis (35 % versus 6 %) y AE que condujeron a la interrupción del estudio (11% versus 2 %), independientemente de la relación con el fármaco del estudio. Los AE que condujeron a la mayoría de las modificaciones de la dosis de EE incluyeron neutropenia (14 %), trombocitopenia (14 %) y fatiga (6 %). Los AE que condujeron a la interrupción del estudio de EE incluyeron náuseas y vómitos (n=2), neutropenia (n=1), empeoramiento del debilitamiento en extremidades (n=1), hipoxia y neumonitis por radiación (n=1), fatiga (n=1), y mucositis (n=1). En el paciente EP 1 se interrumpió debido a fatiga, anemia, trombocitopenia y leucopenia. El perfil de AE del entinostat fue consistente con la experiencia clínica previa. Los AE más frecuentes (> 15% de los pacientes) que ocurrieron en el grupo EE fueron fatiga, náuseas, neutropenia, edema periférico, vómitos, anemia, disnea, trombocitopenia, disminución del peso, diarrea y dolor. La neutropenia se atribuyó con mayor frecuencia al entinostat (13 de 19 casos, 68 %). La incidencia de AE graves (EE=16 %, EP=12 %) fue similar. Cuatro pacientes (6%) con EE experimentaron un G4 AE, que incluyó fatiga, leucopenia, neutropenia e hipercalcemia. Un AE fatal ocurrió en cada brazo de tratamiento; el evento del brazo EE se consideró relacionado con PD.

Análisis de biomarcadores: Las muestras del ciclo 1 antes y después del tratamiento se obtuvieron en un subgrupo de 49 pacientes (EE=27, EP=22) como se muestra en la Figura 16. Las características en el inicio fueron consistentes con la población global del estudio (Figura 17). La hiperacetilación en pacientes con EE se asoció con una mediana prolongada de PFS consistente en todos los tipos de células analizados (Figura 18): 8,5 versus 2,7 meses para los acetiladores bajos (HR=0,32, IC 95 % 0,13, 0,79) (células B); 6,6 versus 3,6 meses para acetiladores bajos (HR=0,44, IC 95 % 0,18, 1,08) (células T); y 6,2 versus 3,6 meses para acetiladores bajos (HR=0,50, IC 95 % 0,21, 1,20) (monocitos). Las concentraciones de entinostat en plasma en los puntos de tiempo usados para la evaluación de la acetilación generalmente se encontraban en o por debajo del límite de detección del ensayo (<0,5 ng/ml), lo que evita la correlación entre la concentración del entinostat y el estado de acetilación. El porcentaje de cambio en la acetilación desde el inicio se determinó en base a la última muestra obtenida. El grado de cambio en la acetilación se dividió posteriormente en subgrupos "altos" (es decir, por encima de la mediana o "hiperacetiladores") y "bajo" (es decir, por debajo de la mediana) mediante el uso de un enfoque no basado en modelos: pacientes con un cambio desde el inicio que fue mayor o igual al percentil 50 (mediana) de la distribución global se asignaron al grupo "alto"; los pacientes con un cambio menor al percentil 50 se asignaron al grupo "bajo". El punto de corte para el análisis (percentil 50) se determinó a priori, pero no se basó en los hallazgos de estudios anteriores.

Se encontró que la supervivencia libre de progresión fue de mayor grado en el grupo de hiperacetilación de entinostat (Figura 19). Como se muestra en la Figura 20 para el análisis de células B, los pacientes EE alta acetilación se asociaron con una PFS de 8,5 versus a 1,9 para los pacientes EP con acetilación elevada, 2,7 para los pacientes EE con acetilación baja y 1,8 para los pacientes EP con acetilación baja. Se observaron resultados similares en el análisis de células T y monocitos.

En las Figuras 21 y 22 se proporciona un análisis de los eventos adversos versus el estado de acetilación.

La Figura 25 proporciona un cronograma para la dosificación de entinostat y exemestano, y el tiempo de obtención de muestras para el análisis de acetilación. La Figura 26 proporciona un análisis del cambio en los niveles de acetilación versus PFS. La Figura 27 muestra el porcentaje de cambio promedio en la acetilación de las lisinas de las proteínas a partir de los niveles previos al tratamiento para los tipos de tejidos de monocitos, células B y células T. La Figura 28 proporciona los gráficos de Kaplan-Meier de PFS por cohorte de tratamiento para tipos de tejido de monocitos, células B y células T. Se encontró que la PFS es mayor para los pacientes EE de alta acetilación. La Figura 29 proporciona un gráfico de Kaplan-Meier de la PFS por cohorte de tratamiento para las muestras de tejido de células B y se encontró que PFS es mayor para los pacientes EE de alta acetilación. La Figura 30 proporciona un análisis de PFS versus el porcentaje de cambio para las cohortes EE y EP. La Figura 31 proporciona un análisis de las tendencias de acetilación después del ciclo de tratamiento con respecto al resultado clínico. Los pacientes que mantienen o aumentan los niveles de acetilación después de la primera dosis obtienen un mayor beneficio clínico. La Figura 32 ilustra que el mantenimiento de los niveles de acetilación después del tratamiento es clave para el beneficio clínico y es posible identificar los respondedores después de dos semanas de tratamiento. La Figura 33 proporciona un resumen del hallazgo de que la acetilación de las lisinas de las proteínas se asocia a una supervivencia libre de progresión más larga.

En conclusión, la adición de entinostat a exemestano prolonga la PFS y la OS en mujeres posmenopáusicas con BC ER+ avanzado que habían progresado después del tratamiento con un NSAI. Un hallazgo clave de este estudio fue el beneficio de la OS observado en EE versus PE (28,1 versus 19,8 meses, HR 0,59 [IC del 95 %: 0,36, 0,97] $p=0,018$). Estos resultados demuestran por primera vez que la adición de una terapia epigenética (es decir, entinostat) a la terapia antiestrógenos es un enfoque eficaz para modificar las vías de resistencia en BC, particularmente en la enfermedad hormono-positiva. Aunque el entinostat añadió toxicidad a la terapia hormonal, se consideró que tenía un perfil de seguridad aceptable para esta población de pacientes. Más importante aún, y por primera vez, se demostró una asociación entre la inhibición de HDAC con la acetilación de las lisinas de las proteínas inducida por el entinostat y los mejores resultados clínicos en un subgrupo de pacientes.

Ejemplo 2

Antecedentes: A pesar de los datos preclínicos promisorios y las extensas pruebas clínicas, los inhibidores de la histona deacetilasa (HDACi) como una clase no han demostrado actividad significativa en tumores sólidos como agentes únicos o en combinación. Incluso en indicaciones (o contextos) donde los HDACi han demostrado ser eficaces, por ejemplo, linfomas de células T cutáneas o periféricas, aún existe una incapacidad para identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse porque no se ha encontrado una correlación entre el resultado y la acetilación.

El análisis farmacodinámico (PD) de las muestras de pacientes de ENCORE-301, un estudio Fase 2, que finalizó recientemente, aleatorizado, controlado con placebo, de exemestano con y sin el HDACi entinostat, en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama ($n=130$), demuestra una asociación entre la hiperacetilación de las lisinas inducida por HDACi con mejor resultado clínico.

Métodos: La acetilación de las lisinas de las proteínas se mide en células B (B), células T (T) y monocitos (M) circulantes mediante citometría de flujo de parámetros múltiples a partir de muestras tomadas antes del tratamiento, D1, D8 y D15 del ciclo 1 de los pacientes tratados con exemestano más entinostat (EE) o exemestano más placebo (EP). El porcentaje de cambio se calcula y se relaciona con los datos del resultado de supervivencia libre de progresión (PFS). La hiperacetilación independiente del brazo de tratamiento se define como un aumento en el porcentaje de cambio por encima del porcentaje de cambio medio calculado para cada tipo de célula.

Resultados: Las muestras previas y posteriores al tratamiento se obtienen en un subgrupo de 49 pacientes (EE = 27; EP = 22). La revisión de las características iniciales en este subgrupo indica que parecen ser consistentes con toda la población. La hiperacetilación en todos los tipos de células en EE versus EP se asocia con una mediana de PFS prolongada (B: 8,54 meses versus a 1,92 HR=0,24 (IC 95 % 0,081, 0,690); T: 6,57 versus a 1,77 HR=0,24 (IC del 95 %: 0,087, 0,640); M: 6,21 versus 1,87 HR=0,50 (IC del 95 %: 0,211, 1,203). Además, las tendencias preliminares en la supervivencia global favorecen al grupo de hiperacetilación EE. Las muestras tomadas para las medidas de concentración plasmática del entinostat indican que los niveles del entinostat en los puntos de tiempo D8 y D15 usados para el análisis PD generalmente están en los límites de detección del ensayo ($<0,5$ ng/ml) o por debajo, lo que evita que se establezca una correlación entre el aumento de la acetilación y la concentración del entinostat. La caracterización de los eventos adversos con 10 % o más de diferencia entre tratamientos en la población de seguridad ENCORE-301 ($n=129$) en el subgrupo de pacientes con biomarcadores de 49 pacientes indica que la incidencia de trombocitopenia puede asociarse con hiperacetilación en el grupo EE mientras que la incidencia de otros AE que incluye fatiga no parece asociarse con la hiperacetilación.

Conclusión: Estos datos proporcionan por primera vez una asociación clara entre la hiperacetilación de las lisinas de las proteínas inducida por los HDACi y los resultados clínicos. Diversos factores pueden contribuir al éxito en la demostración de esta asociación, que incluyen la aleatorización, el diseño de estudio controlado, los resultados positivos del estudio ENCORE-301 y un ensayo farmacodinámico sensible que permite la medición de los cambios de la

acetilación de las lisinas en las proteínas totales. Combinado con los resultados positivos globales del ENCORE-301 (PFS media de EE versus EP 4,28 versus 2,27 meses HR 0,73 (95 % CI 0,49, 1,09); y OS con un seguimiento promedio de 18 meses EE versus EP 26,9 versus 20,3 meses HR 0,56 (95 % CI 0,31, 1,02)), estos datos proporcionan evidencias de una innovación potencial en la extensión de la terapia epigenética para los tumores sólidos.

5

Reivindicaciones

1. Combinación de entinostat-exemestano para usar en un método para
- 5 (a) tratar el cáncer de mama en un paciente, en donde el método comprende continuar el tratamiento con terapia de combinación entinostat-exemestano si el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas determinado después de aproximadamente 15 días de la terapia de combinación entinostat-exemestano es mayor que el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas antes de la terapia de combinación entinostat-exemestano;
- 10 (b) tratar el cáncer de mama en un paciente, en donde el método comprende (i) administrar terapia de combinación entinostat-exemestano, y (ii) determinar el cambio en los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas durante el curso de dicha terapia en comparación con los niveles de acetilación de las lisinas de la proteína previo a la terapia, en donde el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas se determina en una muestra de tejido que se obtiene aproximadamente 15 días después de iniciar la terapia;
- 15 (c) tratar el cáncer de mama en un paciente, en donde el método comprende (i) determinar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas antes de la administración de la terapia de combinación entinostat-exemestano, (ii) administrar la terapia de combinación entinostat-exemestano, y (iii) determinar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas durante el ciclo de dicha terapia, en donde se determina el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas en una muestra de tejido que se obtiene aproximadamente 15 días después de iniciar la terapia; o
- 20 (d) tratar el cáncer de mama que muestra resistencia a la terapia previa con inhibidor de la aromatasas, el método comprende administrar a un paciente una combinación que comprende entinostat y exemestano, en donde el paciente no demuestra una respuesta completa, una respuesta parcial o enfermedad estable por más de seis meses durante el tratamiento previo con un inhibidor de la aromatasas, y en donde el método comprende, además, determinar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas en una muestra de tejido que se obtiene aproximadamente 15 días después de la administración de la combinación.
- 25 2. La combinación entinostat-exemestano para usar de acuerdo con la reivindicación 1(b), en donde el método comprende, además, la etapa de seleccionar al paciente para la terapia de combinación entinostat-exemestano adicional si el cambio en el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas es un aumento en el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas.
- 30 3. La combinación entinostat-exemestano para usar de acuerdo con la reivindicación 1(c), en donde el método comprende, además, las etapas de (iv) comparar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas en una muestra de tejido que se obtiene aproximadamente 15 días después de iniciar la terapia con respecto a los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas antes de iniciar la terapia, y (v) seleccionar el paciente para una terapia combinada de entinostat-exemestano adicional si hay un aumento en el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas después de iniciar la terapia.
- 35 4. La combinación entinostat-exemestano para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1(a) a 1(c), en donde el método comprende, además, comparar el porcentaje de cambio en los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas en una muestra de tejido que se obtiene aproximadamente 15 días después de iniciar la terapia con respecto a los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas que se determinaron antes de iniciar la terapia, y seleccionar el paciente para una terapia de combinación de entinostat-exemestano adicional en ausencia de una disminución del porcentaje de los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas después de iniciar la terapia de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 50 por ciento.
- 40 45 5. La combinación entinostat-exemestano para usar de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1(a)-1(c) en donde
- 50 (a) los niveles de acetilación de las lisinas de las proteínas se obtienen a partir de una muestra de tejido seleccionada a partir de células B, células T o monocitos;
- (b) el exemestano se administra diariamente;
- (c) el entinostat se administra cada 7 días en un ciclo de 28 días;
- 55 (d) la terapia de combinación entinostat-exemestano comprende la administración oral del entinostat cada 7 días de un ciclo de 28 días, y la administración oral de exemestano todos los días;
- (e) la etapa de determinar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas durante el ciclo de la terapia se realiza más de una vez; o
- (f) la etapa de determinar el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas durante el curso de la terapia se realiza una vez.
- 60 6. La combinación entinostat-exemestano para usar de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en donde
- (A) el nivel de acetilación de las lisinas de las proteínas en una muestra de tejido que se obtiene después de iniciar la terapia se determina más de una vez;
- 65 (B) el aumento es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 500 %;

- (C) el aumento es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 400 %;
(D) el aumento es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 300 %;
(E) el aumento es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 200 %;
(F) el aumento es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %;
5 (G) el aumento es aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 % o aproximadamente 60 %; o
(H) la muestra de tejido se selecciona a partir de células B, células T o monocitos.
7. La combinación entinostat-exemestano para usar de acuerdo con la reivindicación 1(d), en donde
10 (I) el paciente recayó durante el tratamiento o dentro de los 6 meses posteriores a finalizar el tratamiento previo con el inhibidor de la aromatasas no esteroideo administrado como terapia adyuvante;
(II) el paciente demostró enfermedad progresiva después de al menos 3 meses de tratamiento previo con el inhibidor de la aromatasas no esteroideo;
15 (III) el cáncer de mama es ER positivo;
(IV) el entinostat y el exemestano se administran secuencialmente en cualquier orden o simultáneamente;
(V) el entinostat y el exemestano se administran simultáneamente;
(VI) el exemestano se administra primero;
20 (VII) el exemestano se administra diariamente y el entinostat se administra periódicamente;
(VIII) el entinostat se administra semanalmente y el exemestano se administra diariamente; o
(IX) el entinostat se introduce en el curso de la terapia con exemestano.
8. Un estuche para usar de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una combinación de entinostat y exemestano e instrucciones para la administración de la forma de dosificación.
25
9. El estuche para usar de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el estuche comprende
(a) una forma de dosificación de entinostat por cada siete formas de dosificación de exemestano;
(b) una forma de dosificación de entinostat por cada 14 formas de dosificación de exemestano;
30 (c) 4 formas de dosificación de entinostat y 28 formas de dosificación de exemestano; o
(d) 4 formas de dosificación de entinostat y 56 formas de dosificación de exemestano.
10. La combinación de entinostat-exemestano para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método comprende, además, administrar una o más terapias seleccionadas de radioterapia, quimioterapia, quimioterapia de dosis alta con trasplante de células madre y terapia con anticuerpos monoclonales.
35
11. La combinación de entinostat-exemestano para usar de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la terapia de radiación comprende radioterapia interna y/o externa.
- 40 12. La combinación de entinostat-exemestano para usar de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la quimioterapia comprende administrar al sujeto una o más de doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel, lapatinib, capecitabina, trastuzumab, bevacizumab, gemcitabina, eribulina o nab-paclitaxel.

Estudio Fase 2

Hipótesis : El entinostat inhibe los mecanismos de resistencia a la terapia hormonal y sensibiliza el tumor a los inhibidores de la aromatasa

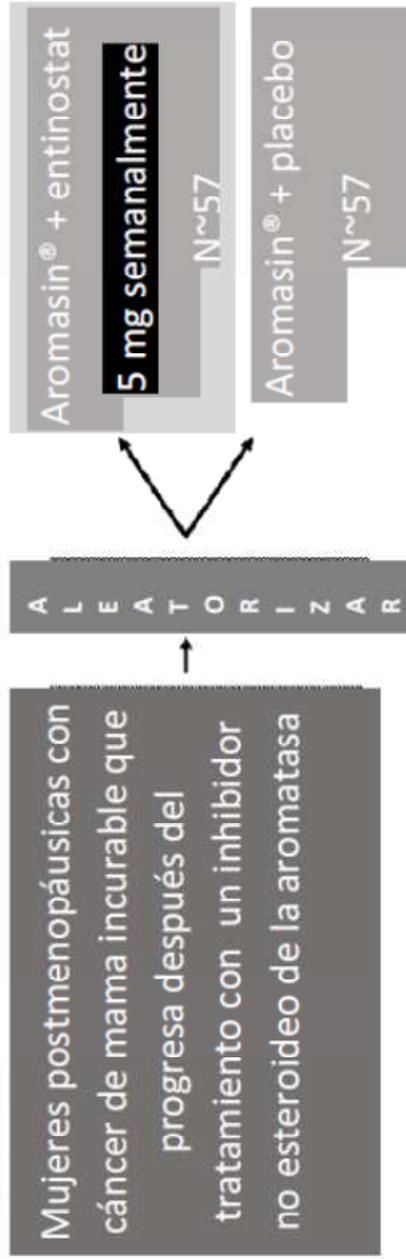


Figura 1

Criterios Claves de Inclusión y Estratificaciones

- Postmenopausia
 - Cáncer de mama ER+ confirmado
 - Se permite una quimioterapia previa en el contexto metastásico
 - Recidivas después del tratamiento previo con AI no esteroideos administrado como terapia adyuvante durante al menos 12 meses
- O
- Progresión después del tratamiento previo con AI no esteroideos en el contexto de enfermedad avanzada después de al menos 3 meses de tratamiento
 - Se estratificó para asegurar que al menos el 80 % de las pacientes tenían enfermedad medible confirmada (modelada en el estudio EFFECT)

Figura 2

Análisis de las poblaciones

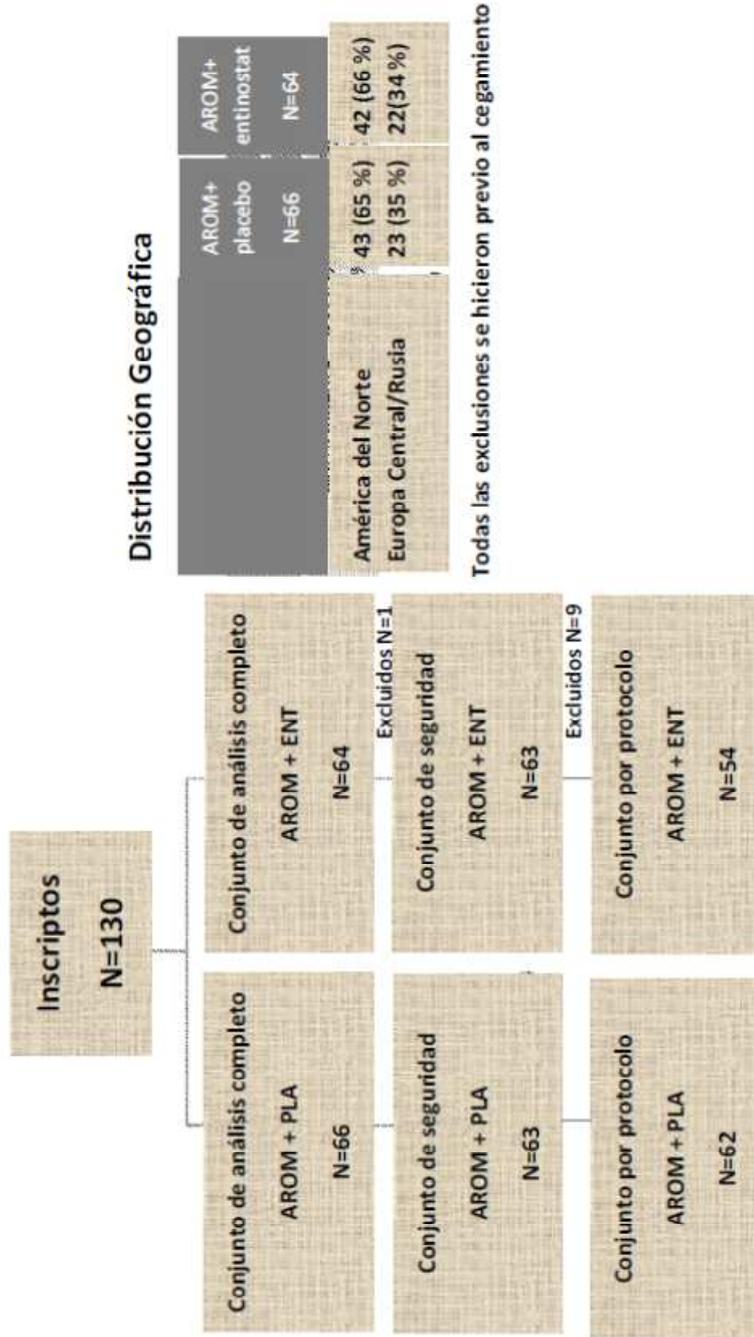


Figura 3

Los pacientes reflejan a los del estudio Fase 3 EFFECT

	Mediana	Estudio EFFECT ¹ Grupo Aromasin N=342	ENCORE-301 ² AROM+placebo N=66	ENCORE-301 ² AROM+Entinostat N=64
Edad (años)		63	62	63
		57%	61%	55%
		43%	39%	45%
Sitio de las metástasis ³		66%	71%	77%
	Hueso	36%	27%	34%
	Pulmones	32%	45%	27%
	Hígado	34%	48%	47%
	linfonodos	58%	67%	53%
Sensibilidad de la enfermedad ⁴	Toma visceral	61%	61%	70%
	Enfermedad sensible a AI	39%	39%	30%
	Enfermedad resistente a AI	14%	14%	16%
Terapias previas	Últimos AI como adyuvante	86%	86%	84%
	Últimos AI para enfermedad avanzada	22%	32%	34%
	Quimio para enfermedad avanzada	53%	76%	63%
Estado funcional WHO/ECOG	0 (actividad normal)	44%	24%	38%
	1 (actividad restringida)	4%	-	-
	2 (encamado ≥50% tiempo)	79%	82%	81%
	Enfermedad medible			

¹ Chia y otros, JCO 2008; ² Conjunto de análisis completo. ³ Los pacientes podían tener >de un sitio de metástasis. ⁴ Sensible a la terapia hormonal se define como CR, PR o SD > 6 meses durante el tratamiento previo (último) con AI para ABC. Todos los otros pacientes, que incluye todos aquellos que recibieron AI como terapia adyuvante, se definen como resistentes a los AI.

Figura 4

Criterio de éxito primario –Supervivencia libre de progresión

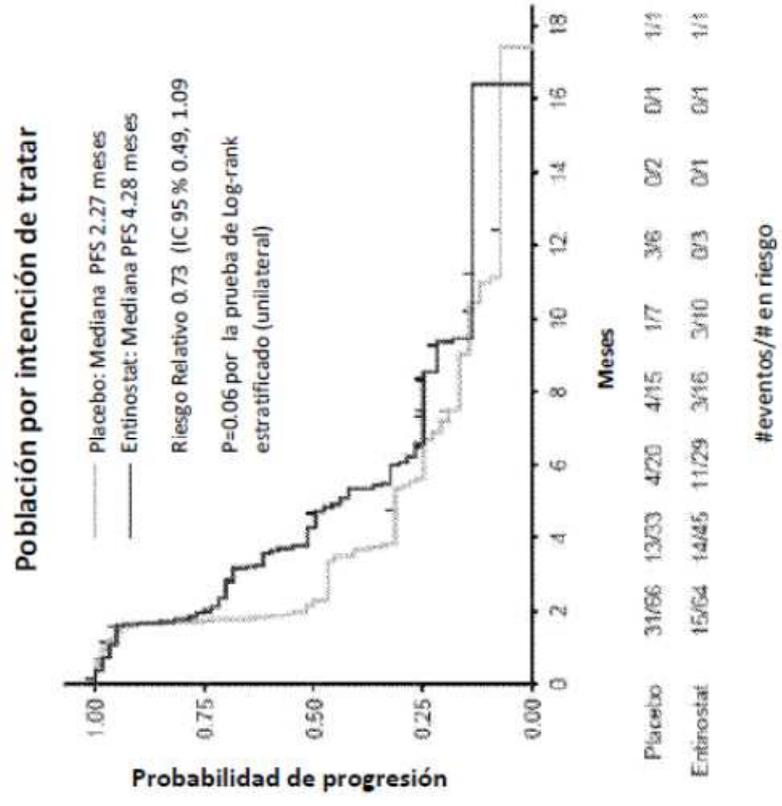


Figura 5

Los pacientes resistentes a la terapia hormonal pueden beneficiarse más

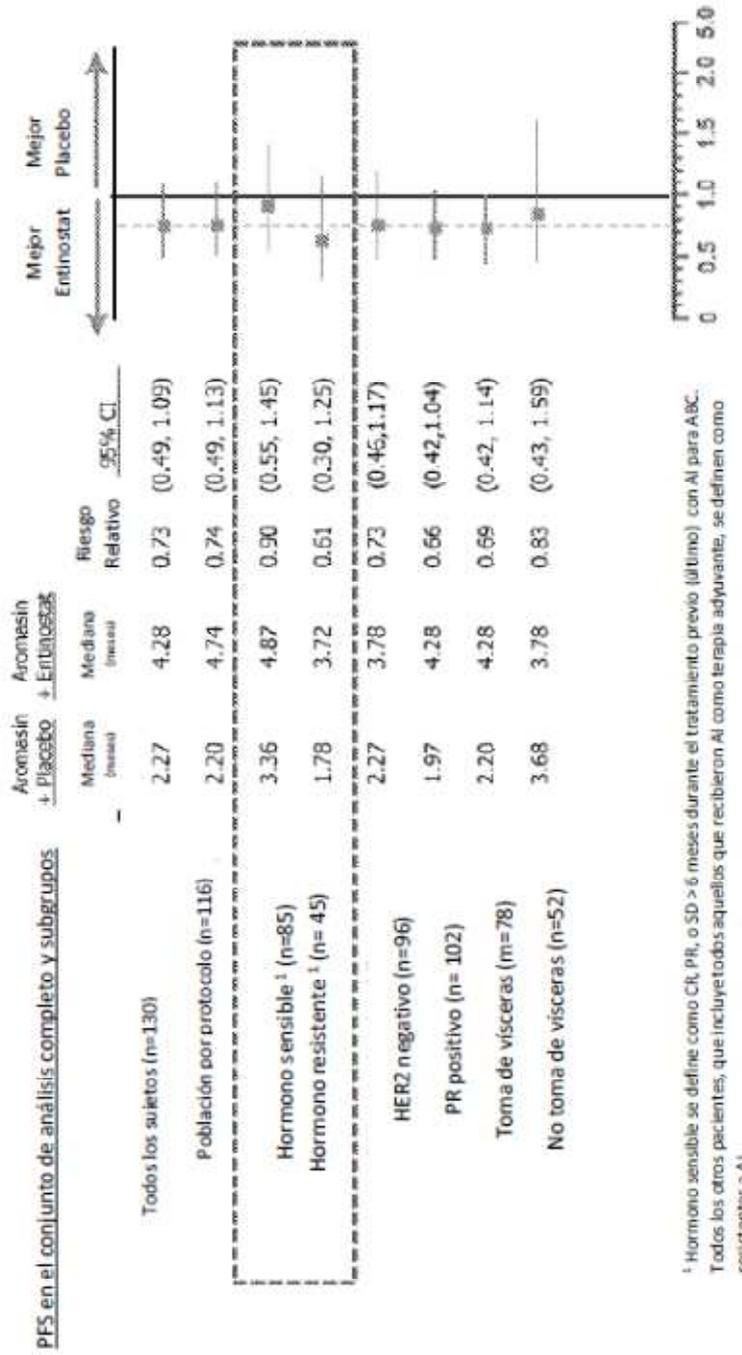


Figura 6

Cambios en las mediciones del Tumor

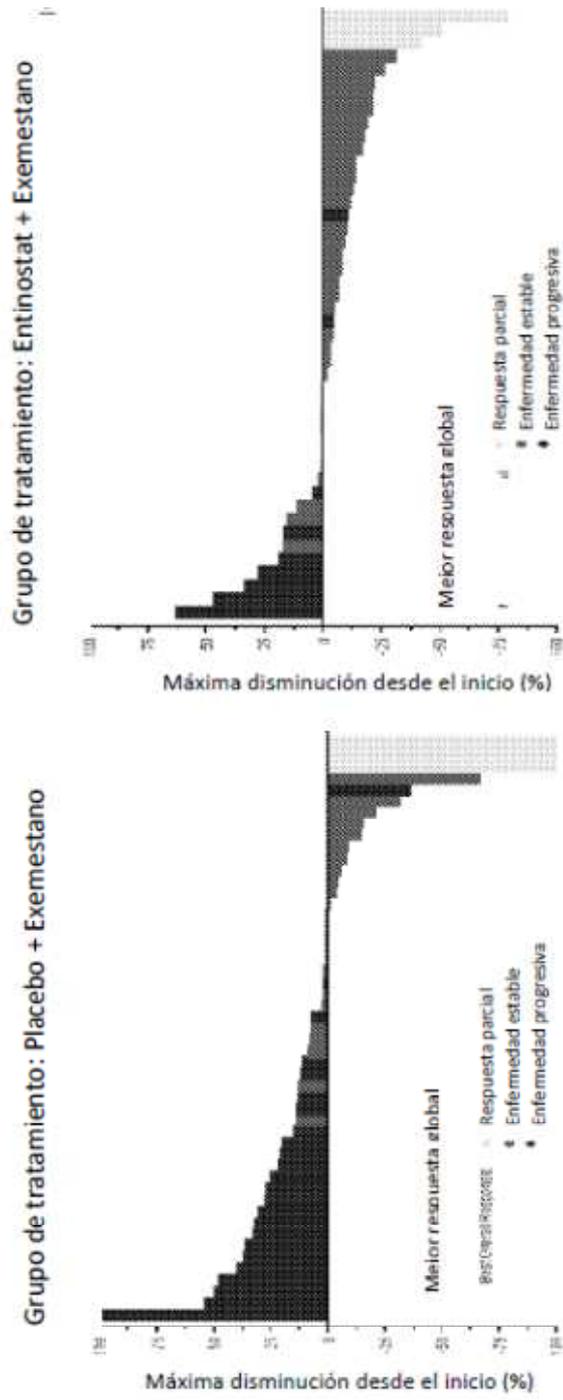


Gráfico de Cascada de los Cambios Máximos a partir del inicio en la suma los diámetros más largos de las principales lesiones- Conjunto de Análisis Completo (Solamente pacientes con Enfermedad Medible)

Figura 7

Supervivencia Global

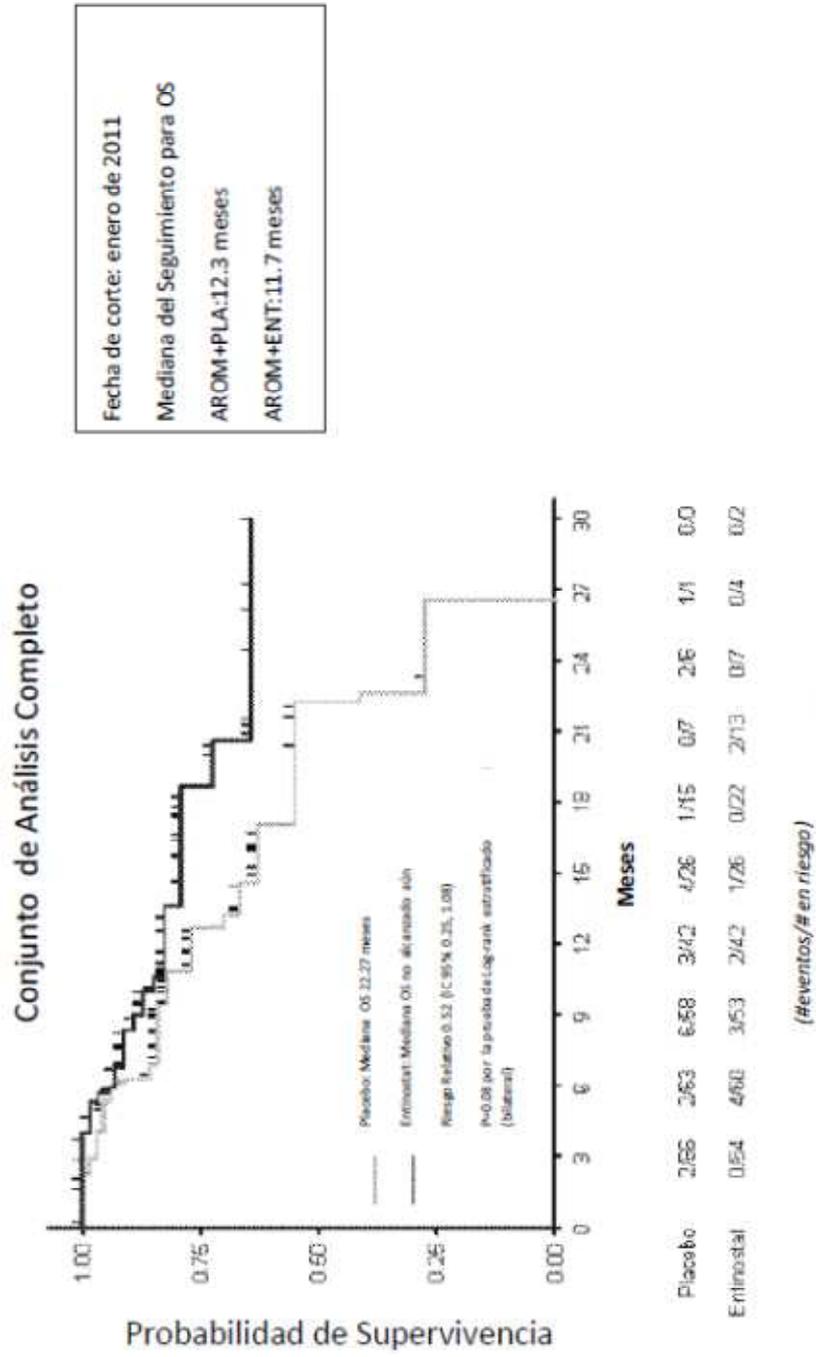


Figura 8

Eventos adversos más frecuentes

Aromasin + Entinostat tiene un perfil de seguridad aceptable

Efectos Adversos ¹	AROM + PLA (N=66)		AROM+ ENT (N=63)	
	Qualquiera	G3 G4	Qualquiera	G3 G4
Fatiga	17 (26%)	2 (3%)	29 (46%)	7 (11%)
Nauseas	10 (15%)	1 (2%)	25 (40%)	3 (5%)
Pérdida de peso	12 (18%)	-	11 (17%)	-
Anemia ²	8 (12%)	1 (2%)	12 (19%)	1 (2%)
Dolor lumbar	11 (17%)	1 (2%)	9 (14%)	-
Disnea	7 (11%)	-	12 (19%)	2 (3%)
Artralgia	11 (17%)	-	7 (11%)	1 (2%)
Diarrea	8 (12%)	1 (2%)	10 (16%)	-
Constipación	10 (15%)	1 (2%)	6 (10%)	-
Neutropenia ^{2,3}	0 (0%)	-	16 (25%)	7 (11%)
Edema periférico	5 (8%)	-	13 (21%)	-
Vómitos	3 (5%)	-	13 (21%)	-
Trombocitopenia ²	4 (6%)	-	11 (17%)	-
Dolor	4 (6%)	1 (2%)	10 (16%)	1 (2%)

¹ Ocurren en >15% en cualquier Grupo; Población de seguridad; Eventos Adversos emergentes del tratamiento, independientemente de la atribución del tratamiento.

² compuesto por términos preferidos combinados de MedDRA

Figura 9

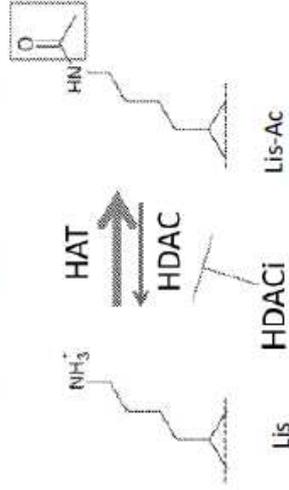
Resumen

- Estudio bien conducido
- La Población de Pacientes refleja el Estudio EFFECT
- Se cumple el criterio de éxito primario
- Resistencia hormonal se favorece
- Los datos de supervivencia temprana son alentadores
- Generalmente bien tolerado

Figura 10

ENCORE 301 – Introducción de Biomarcadores

- Los inhibidores de HDAC inducen hiperacetilación de las lisinas en las histonas y en una diversidad de proteínas como su mecanismo de acción



-Hasta la fecha, son insuficientes los datos controlados que demuestran la utilidad de la hiperacetilación como un biomarcador del resultado clínico

-Nuestra hipótesis consiste en que a mayor aumento en el porcentaje de acetilación de las lisinas de las proteínas, desde el inicio, debido al tratamiento con el inhibidor de HDAC se asociará con menor riesgo de progresión de la enfermedad con respecto a los pacientes en los que no se produjo tal aumento

Figura 11

ENCORE 301 : Estudio Fase 2 Confirmatorio

Hipótesis: El entinostat inhibe los mecanismos de resistencia de la terapia hormonal y sensibiliza el tumor a los inhibidores de la aromatasa

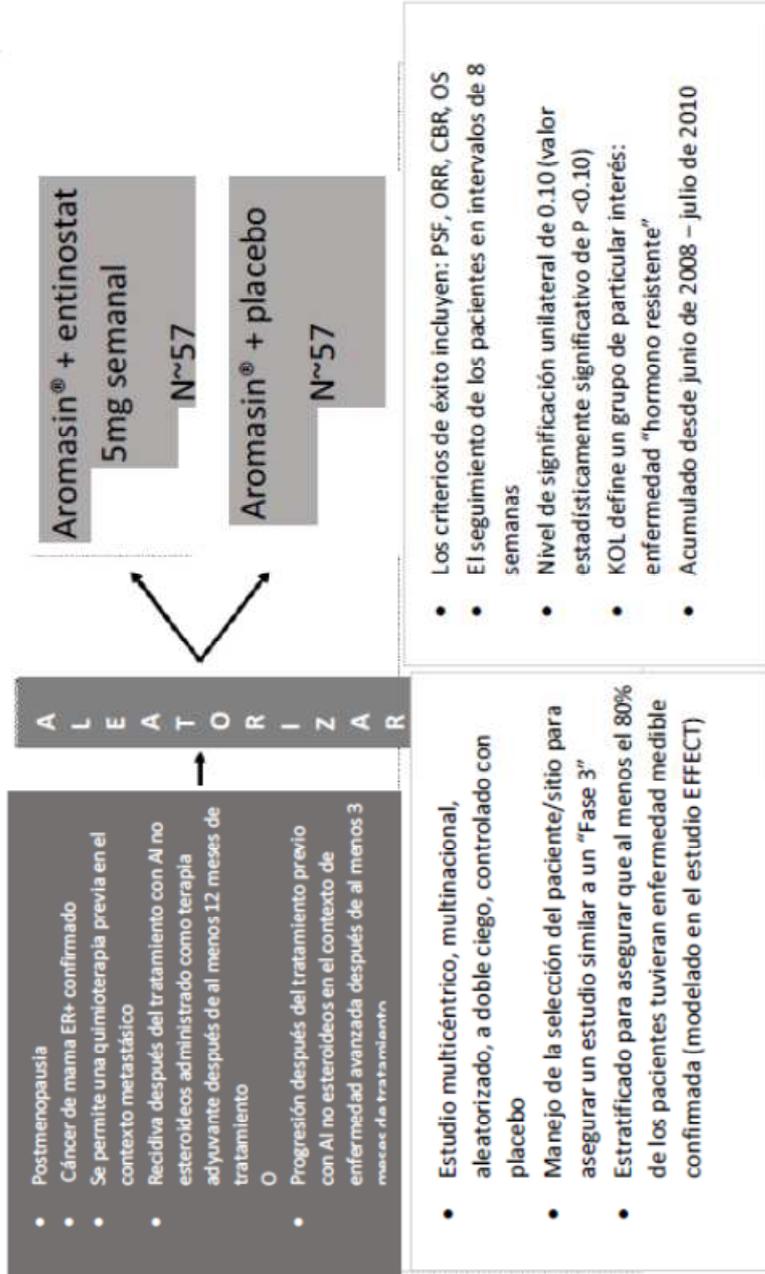


Figura 12

Criterio de éxito primario: Se duplicó la Supervivencia Libre de Progresión

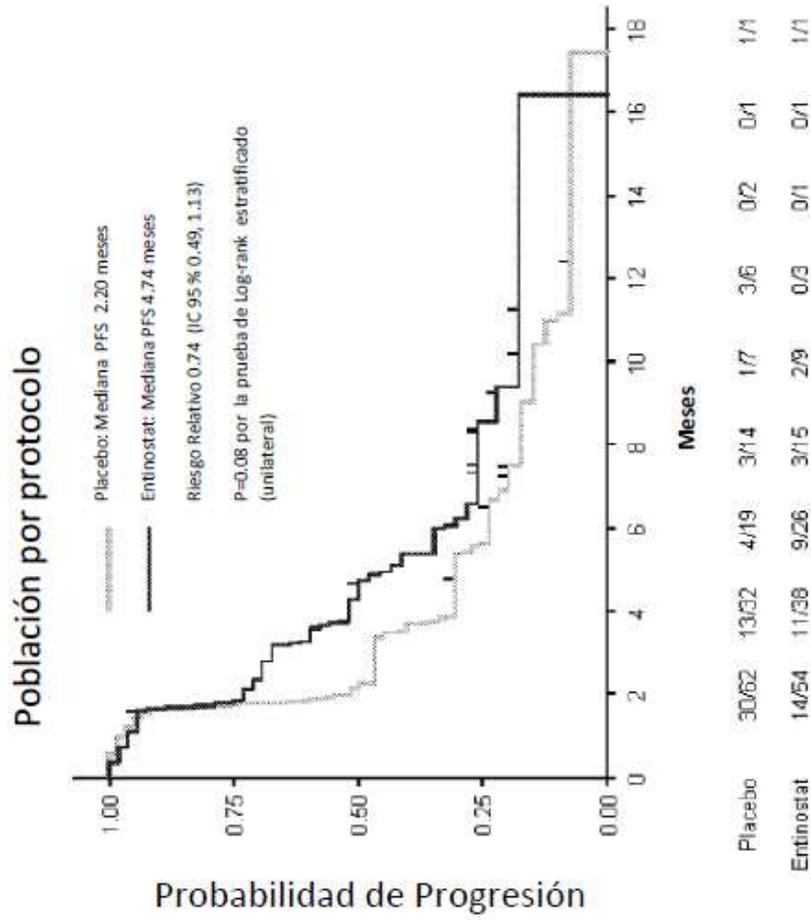
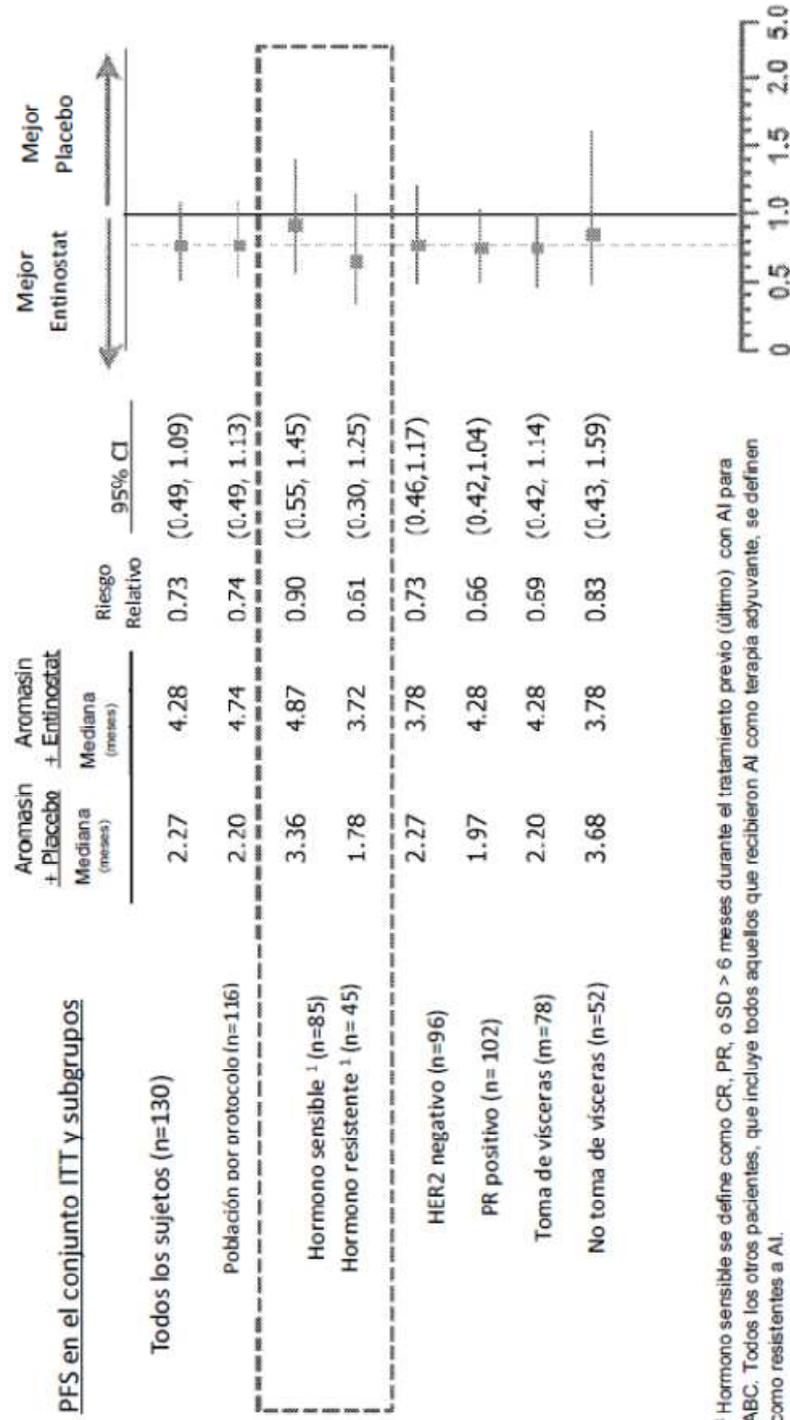


Figura 13

Los pacientes hormono resistentes pueden beneficiarse más



¹ Hormono sensible se define como CR, PR, o SD > 6 meses durante el tratamiento previo (último) con AI para ABC. Todos los otros pacientes, que incluye todos aquellos que recibieron AI como terapia adyuvante, se definen como resistentes a AI.

Figura 14

Datos de Supervivencia Actualizados (ITT)

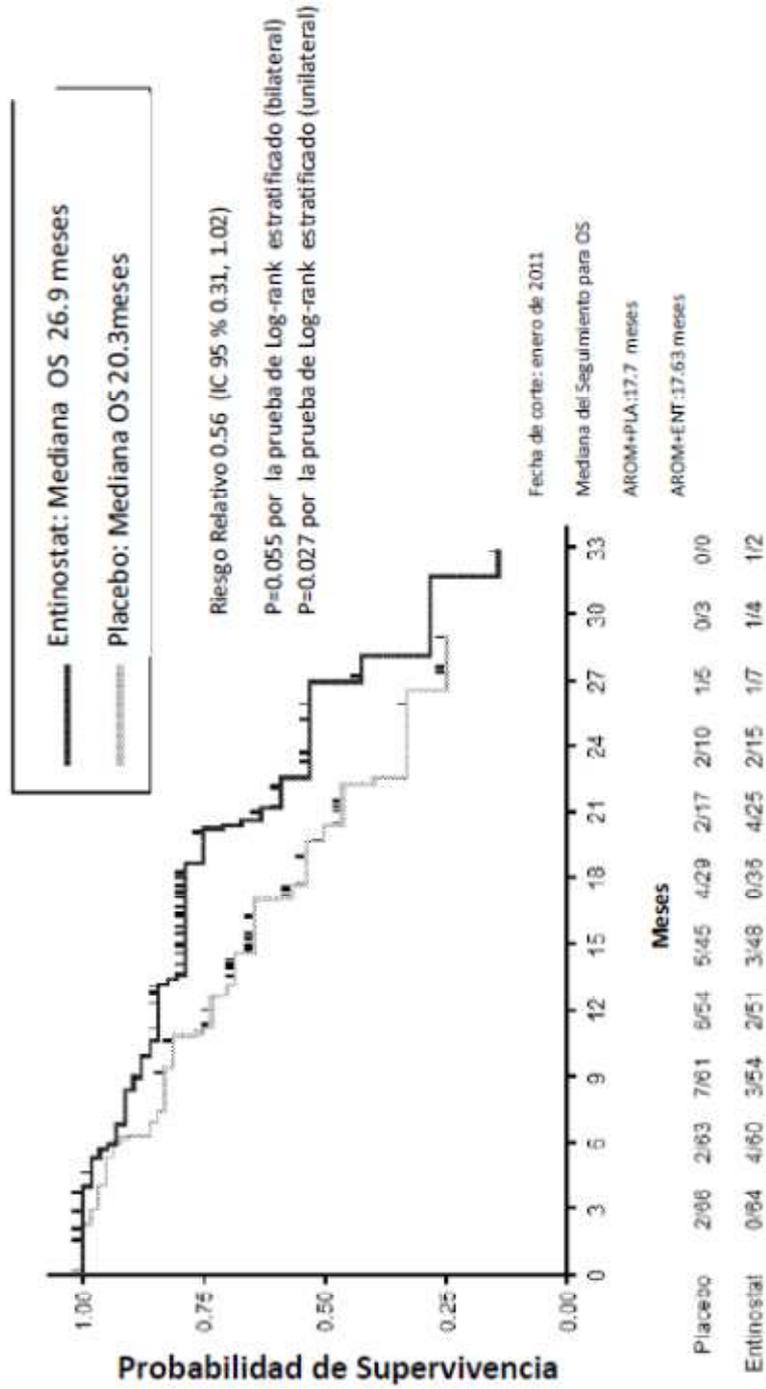


Figura 15

Análisis Farmacodinámico

Acetilación de las lisinas de las proteínas medida en PBMC del subgrupo de pacientes del ENCORE-301

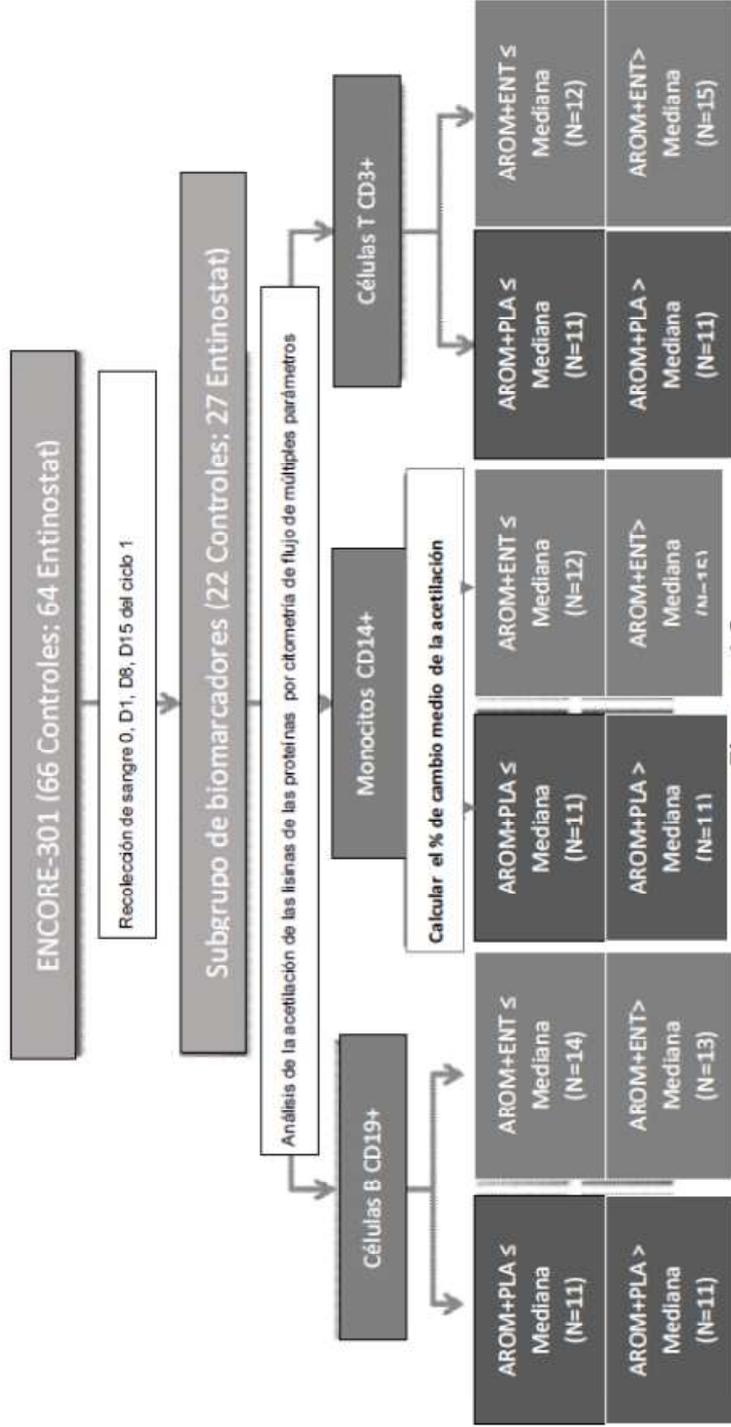
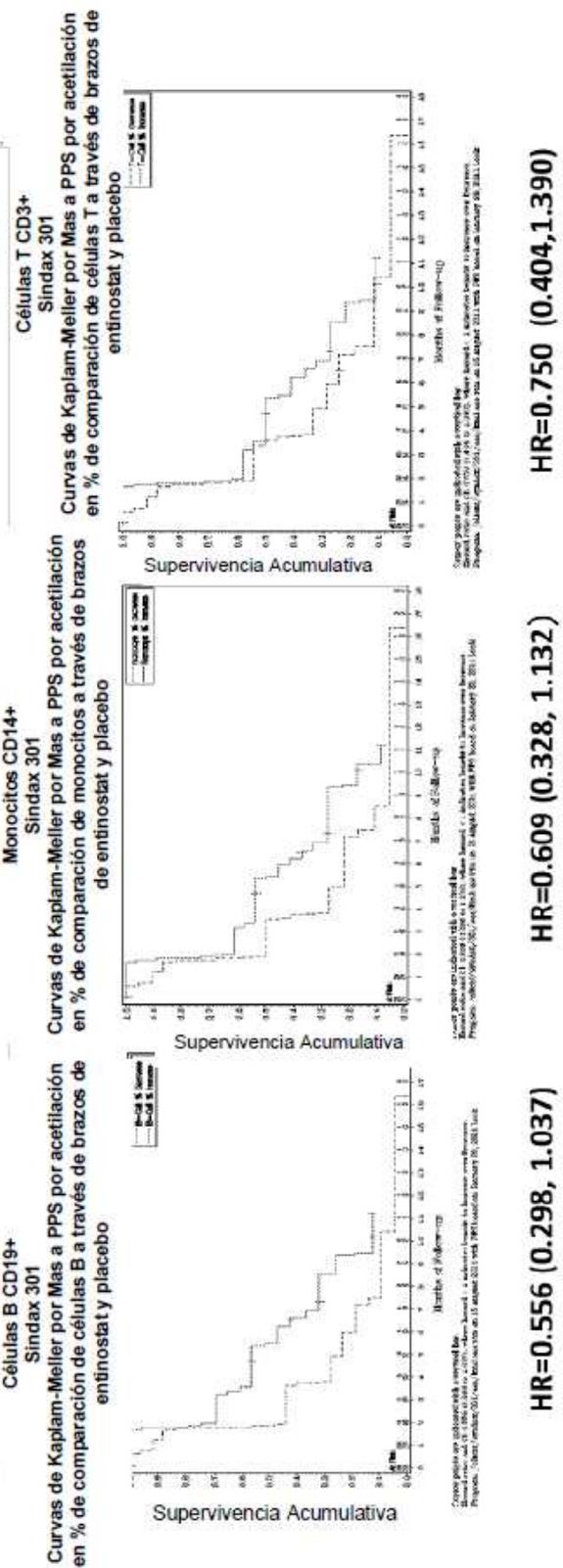


Figura 16

PFS versus acetilación de las lisinas

El aumento en la acetilación se asoció con una mejora de la PFS independientemente del tratamiento

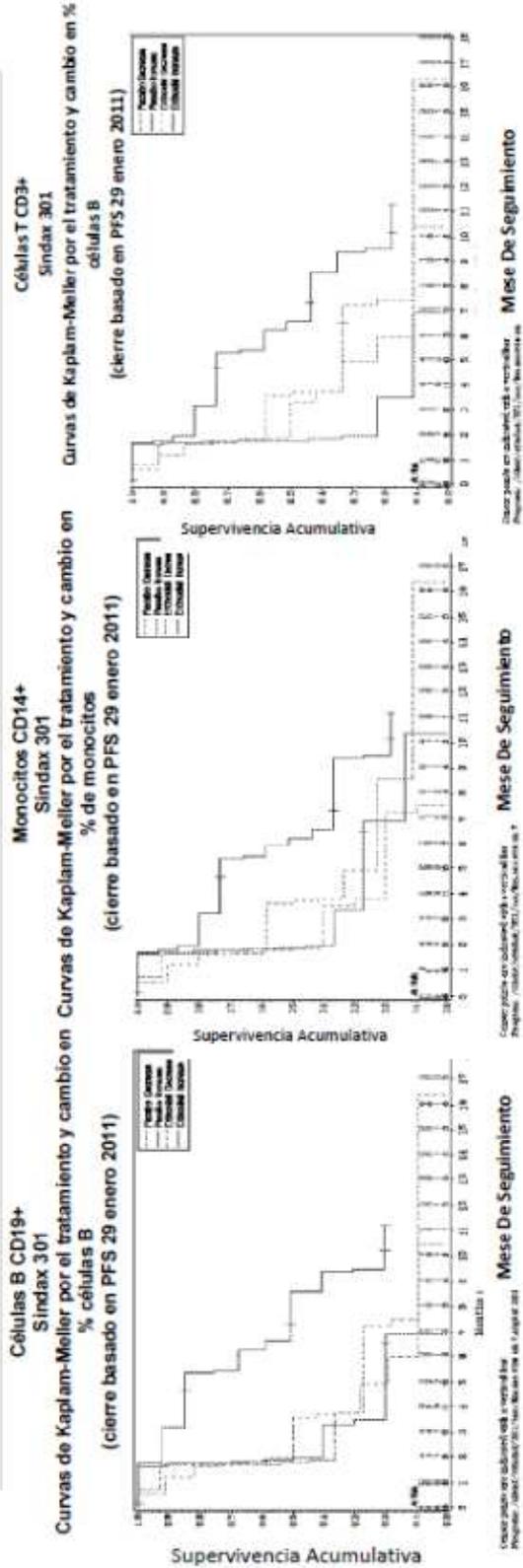


..... % de cambio ≤ Mediana
 % de cambio > Mediana

Figura 18

La PFS es más grande en el grupo de hiperacetilación de Entinostat

Soportes del mecanismo de acción propuestos del entinostat a través de la inhibición de HDAC

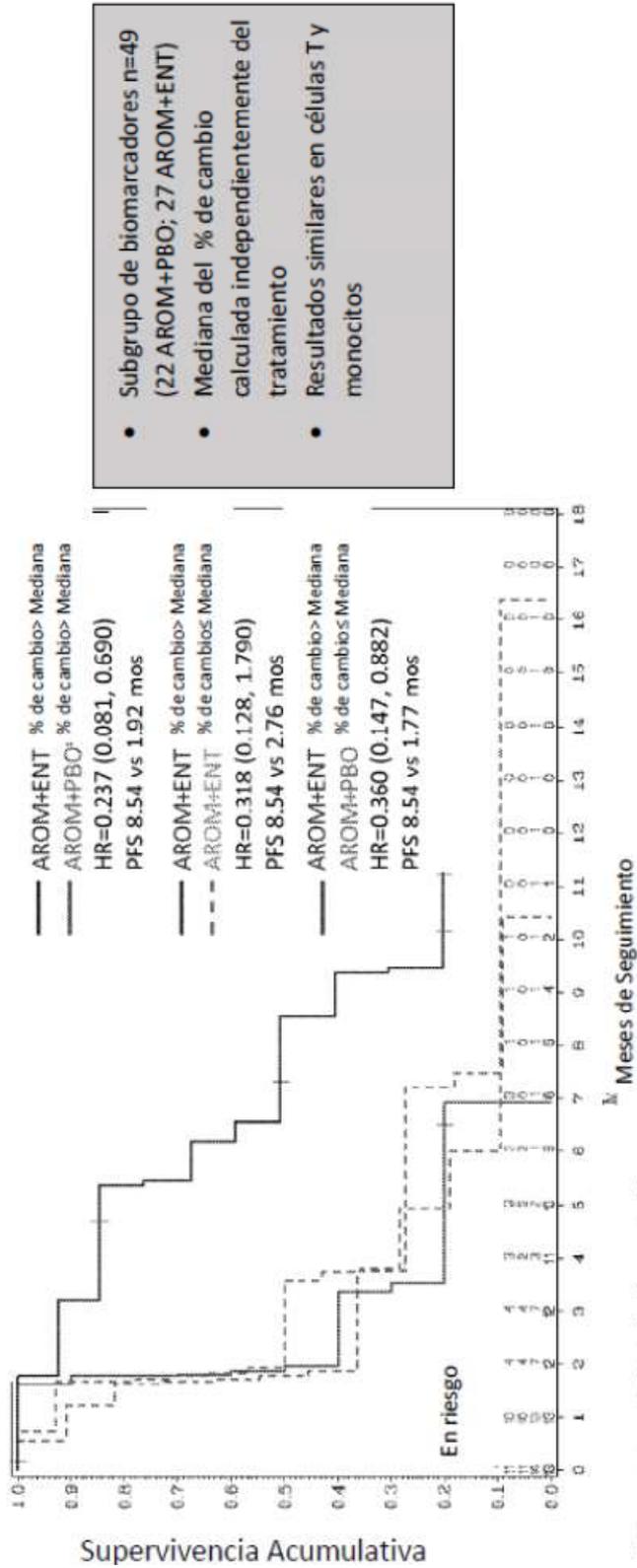


..... AROM+PLA % de cambios Mediana AROM+ENT % de cambios Mediana
 _____ AROM+PLA % de cambio > Mediana _____ AROM+ENT % de cambio > Mediana

Figura 19

La PFS es más grande en los pacientes del grupo AROM+ENT hiperacetilados

Curvas de Kaplan Meier por meses de PFS por tratamiento y cambios en el % de acetilación en las células B



Los puntos críticos se indican con una barra vertical. Valores de P para la prueba de log-rank de igualdad sobre la estratificación=0.0358. Programa/ cliente/ syndax/301/ejecutado el 7 de agosto de 2011

Figura 20

AE versus Marcadores de PD

AE con ≥ 10% de diferencia entre los tratamientos en la Población de Seguridad	AROM+ ENT							
	Células B (%)		Células T (%)		Monocitos (%)			
	Disminuye N=14	Aumenta N=13	Disminuye N=12	Aumenta N=15	Disminuye N=12	Aumenta N=15	Disminuye N=12	Aumenta N=15
Fatiga	11 (79%)	9 (69%)	9 (75%)	11 (73%)	9 (75%)	11 (73%)	9 (75%)	11 (73%)
Nauseas	9 (64%)	5 (38%)	9 (64%)	5 (38%)	7 (58%)	7 (47%)	7 (58%)	7 (47%)
Grupo de Neutropenia	3 (21%)	5 (38%)	3 (25%)	5 (33%)	4 (33%)	4 (27%)	4 (33%)	4 (27%)
Edema periférico	3 (21%)	4 (31%)	3 (25%)	4 (27%)	3 (25%)	4 (27%)	3 (25%)	4 (27%)
Vómitos	3 (21%)	2 (15%)	1 (8%)	4 (27%)	1 (8%)	4 (27%)	0	5 (33%)
Grupo de Trombocitopenia	1 (7%)	6 (46%)	1 (8%)	6 (40%)	1 (8%)	6 (40%)	0	7 (47%)
Cualquiera de las anteriores	12 (86%)	12 (92%)	10 (83%)	14 (93%)	10 (83%)	14 (93%)	10 (83%)	14 (93%)

Figura 21

AE versus Marcadores de PD-primeros 28 días

AE con ≥ 10% de diferencia entre los tratamientos en la Población de Seguridad	AROM+ ENT									
	Células B (%)		Células T (%)		Monocitos (%)		Células B (%)		Células T (%)	
	Disminuye	Aumenta	Disminuye	Aumenta	Disminuye	Aumenta	Disminuye	Aumenta	Disminuye	Aumenta
	N=14	N=13	N=12	N=15	N=12	N=15	N=12	N=15	N=12	N=15
Fatiga	8 (57%)	6 (46%)	6 (50%)	8 (53%)	7 (58%)	7 (47%)	7 (58%)	7 (47%)	7 (58%)	7 (47%)
Nauseas	7 (50%)	2 (15%)	5 (42%)	4 (27%)	4 (33%)	5 (33%)	4 (33%)	5 (33%)	4 (33%)	5 (33%)
Grupo de Neutropenia	0	1 (8%)	0	1 (7%)	0	1 (7%)	0	1 (7%)	0	1 (7%)
Edema periférico	1 (7%)	1 (8%)	1 (8%)	1 (7%)	1 (8%)	1 (7%)	1 (8%)	1 (7%)	1 (8%)	1 (7%)
Vómitos	3 (21%)	1 (8%)	1 (8%)	3 (20%)	1 (8%)	3 (20%)	0	4 (27%)	0	4 (27%)
Grupo de Trombocitopenia	0 (7%)	1 (8%)	0	1 (7%)	0	1 (7%)	0	1 (7%)	0	1 (7%)
Cualquiera de las anteriores	10 (71%)	9 (69%)	8 (67%)	11 (73%)	8 (67%)	11 (73%)	8 (67%)	11 (73%)	8 (67%)	11 (73%)

Figura 22

Resumen

- Los efectos mayores del tratamiento se observaron en el grupo AROM+ENT con hiperacetilación
 - Mediana de PFS > de 6 meses
 - Aunque se requiere de un seguimiento adicional, la tendencia de la OS es consistente con los beneficios de la PFS
- El análisis de las características iniciales no revelaron evidencias acerca de que las diferencias entre los grupos AROM+ENT Aumento y AROM+ENT Disminución fueran debido a un desequilibrio inicial entre los dos grupos
- Los datos sustentan el mecanismo de acción de los HDACi – aumento en la acetilación de las lisinas de las proteínas a través de la inhibición de la HDAC
- El Análisis farmacodinámico temprano de los pacientes con cáncer de mama que reciben AROM+ENT puede usarse para seleccionar pacientes y predecir cuales se beneficiaran más

Figura 23

Se cumple el Criterio de éxito primario –Mejora la PFS (ITT)

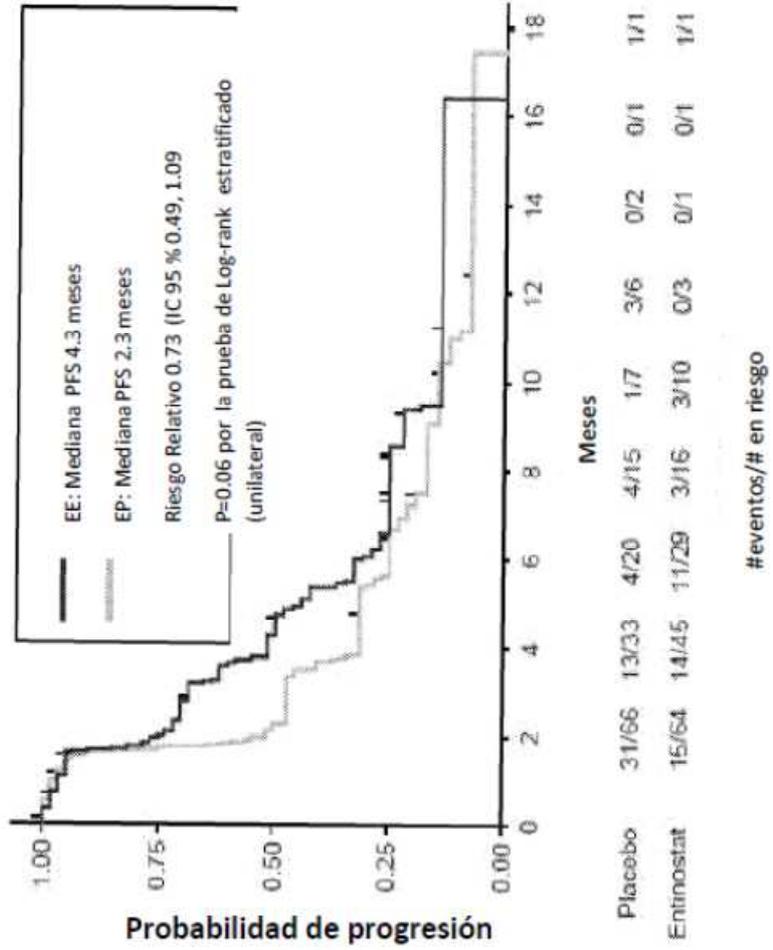


Figura 24

Análisis Farmacodinámico de ENCORE-301

- Los HDACi inducen hiperacetilación de las lisinas en las histonas y otras diversas proteínas como su mecanismo de acción
- Nuestra hipótesis es que la hiperacetilación que inducen los HDACi se asociará con un menor riesgo de progresión de la enfermedad

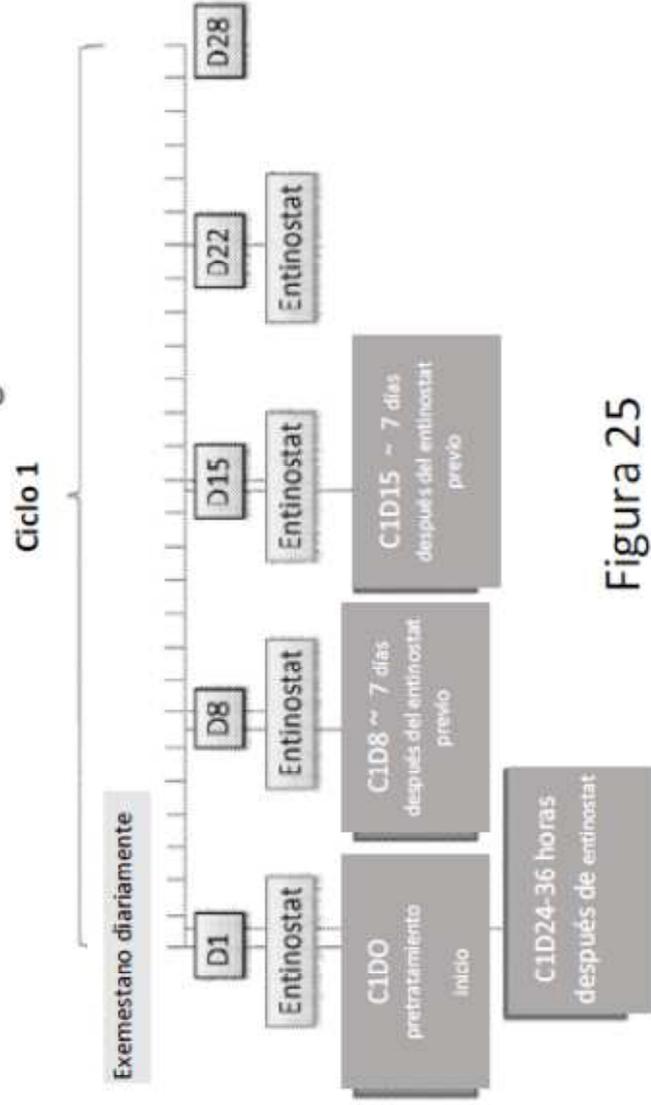


Figura 25

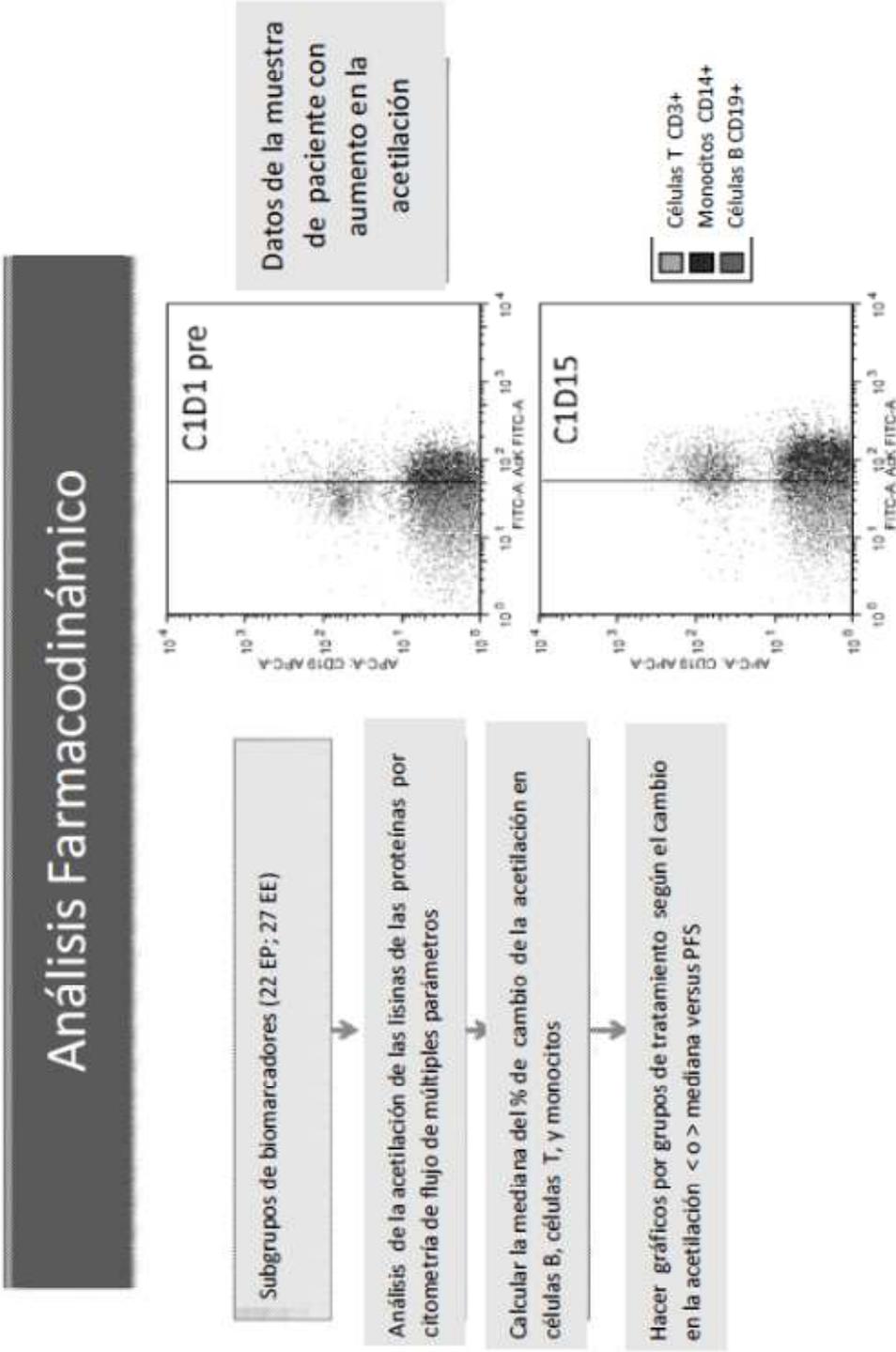
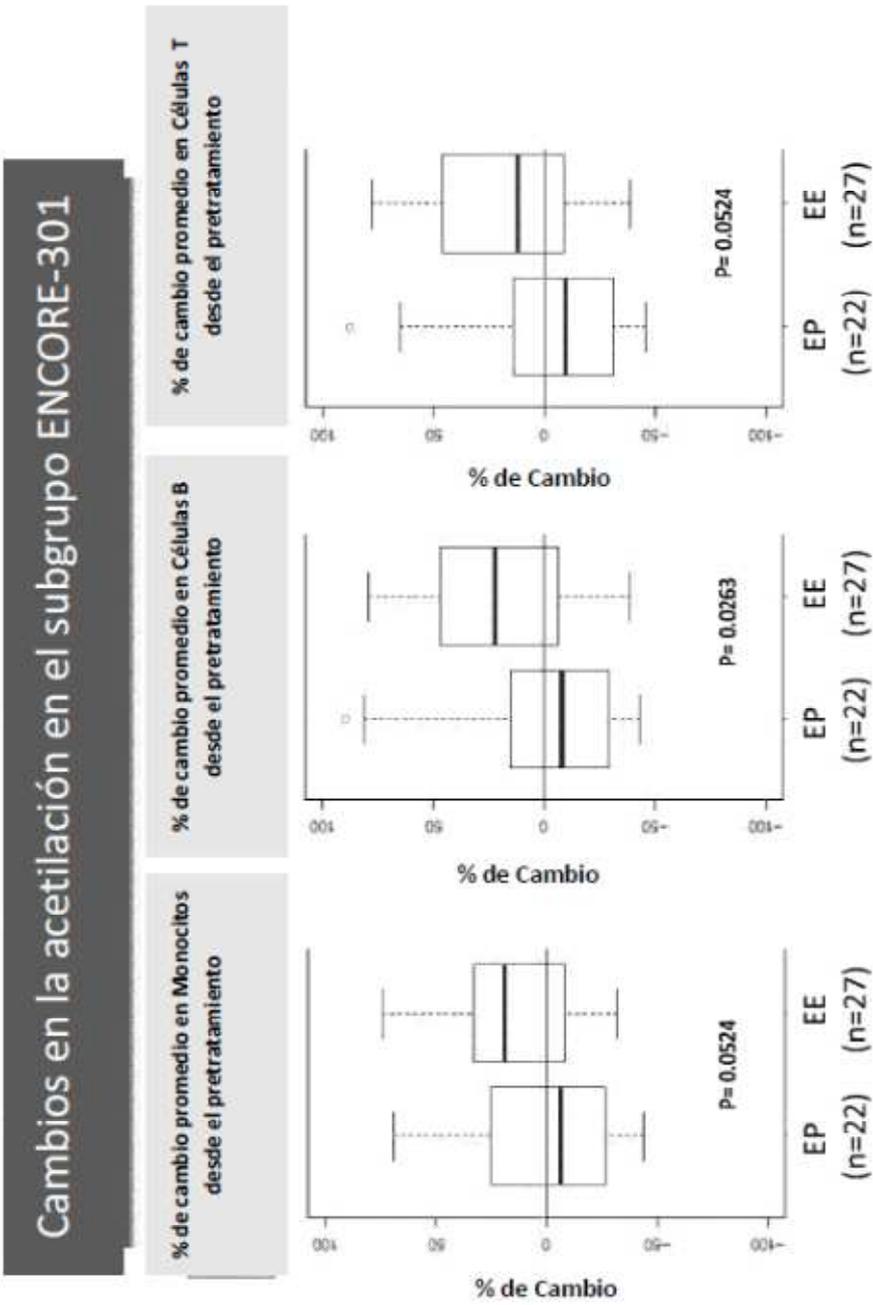


Figura 26



Valores de P de la prueba de Wilcoxon para comparación entre los grupos

Figura 27

La PFS es más grande en el grupo de hiperacetilación del Entinostat

Soportes del mecanismo de acción propuestos del entinostat a través de la inhibición de HDAC

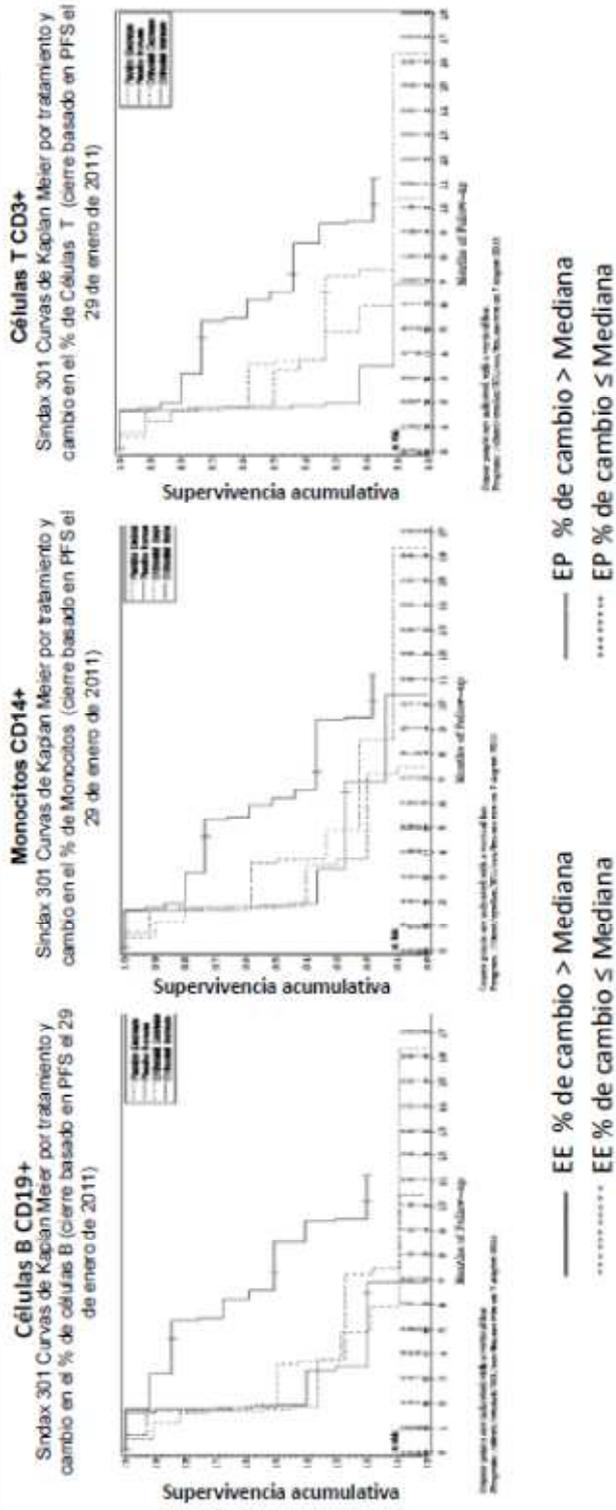


Figura 28

La PFS es más grande en el grupo de hiperacetilación del Entinostat

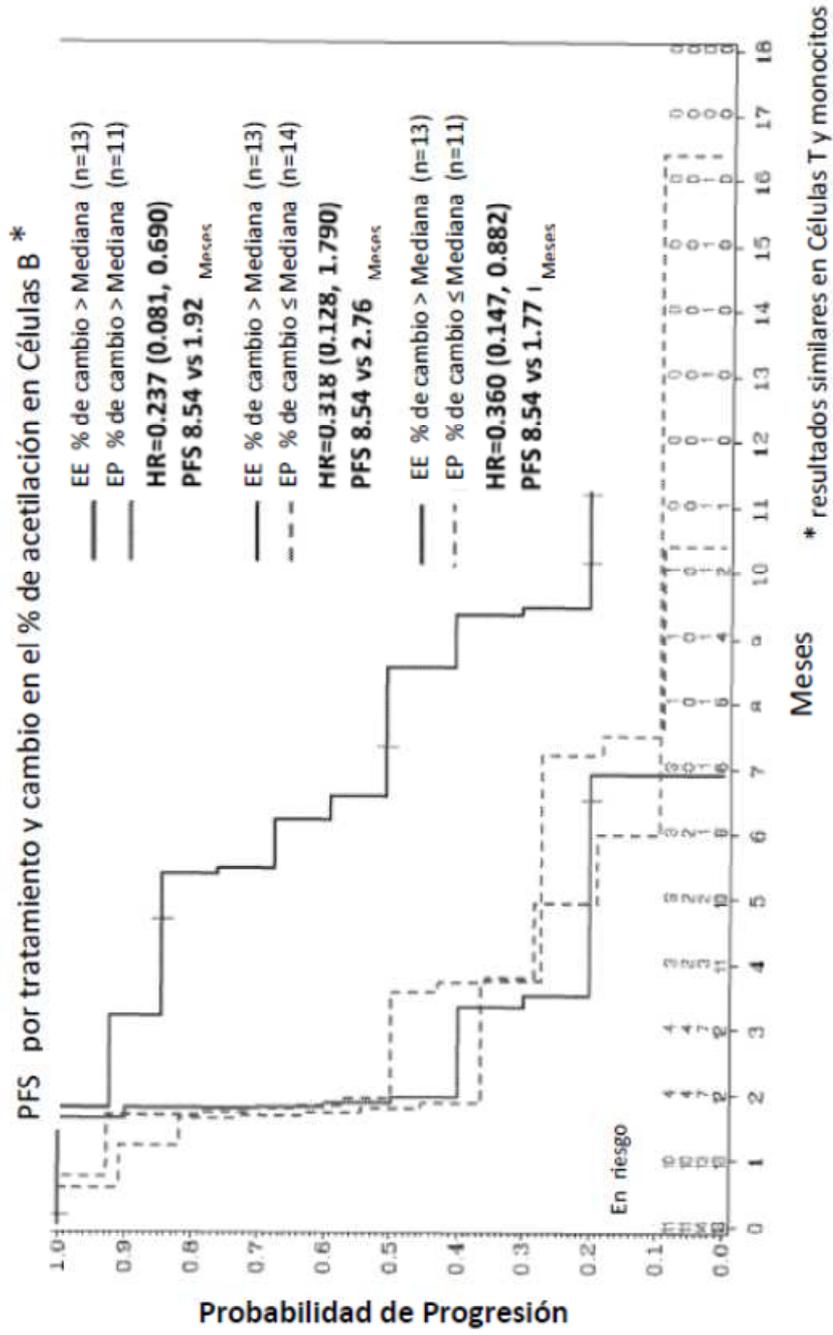
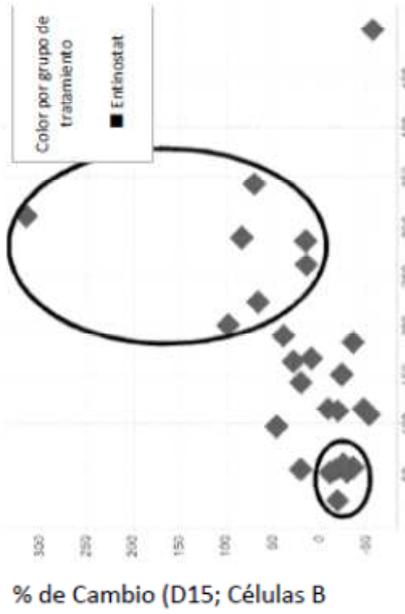


Figura 29

El beneficio clínico se asocia con los niveles de acetilación

Exemestano + Entinostat



Exemestano + Placebo

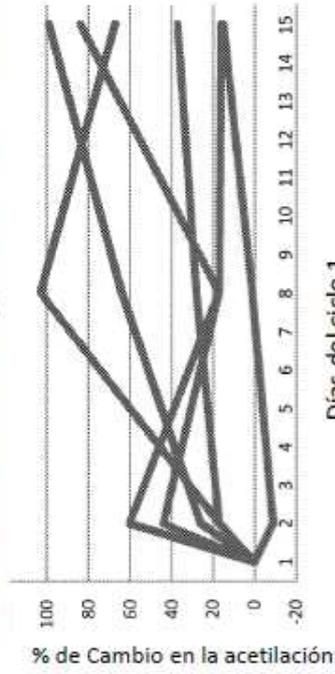


$r = 0.63$ se excluyen los valores atípicos

Figura 30

Las tendencias de la acetilación distinguen los respondedores

Tendencia de acetilación en pacientes seleccionados con PFS > de 6 meses



➤ Los pacientes que mantienen o aumentan los niveles de acetilación después de la 1^{era} dosis obtienen un beneficio clínico mayor

Tendencia de acetilación en pacientes seleccionados con PFS < de 3 meses

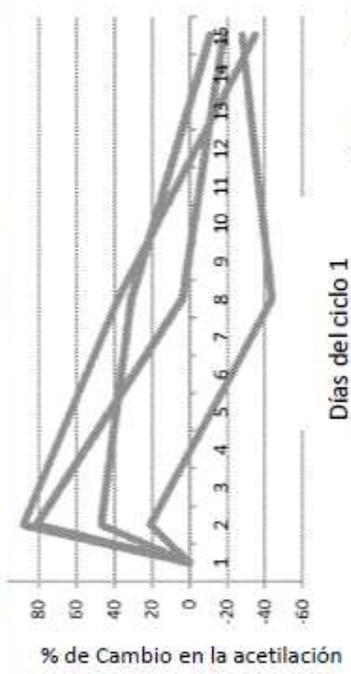
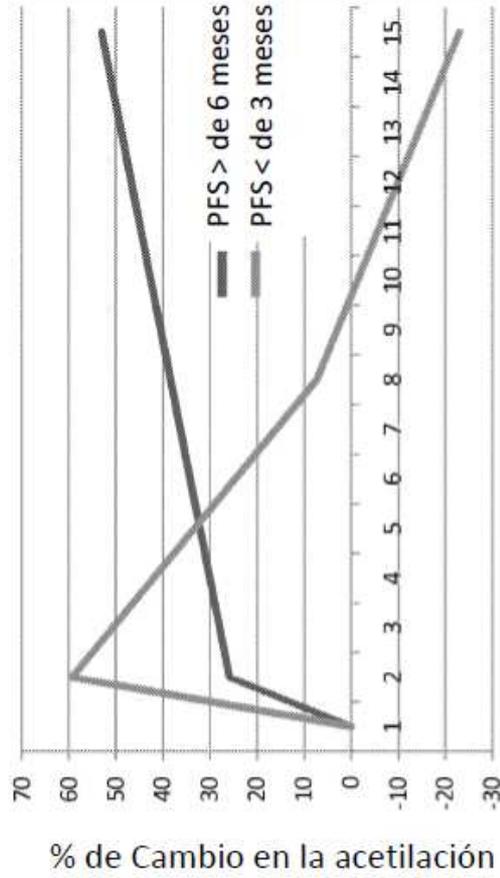


Figura 31

Mantener los niveles de acetilación es clave para el beneficio clínico

Promedio de los % de cambio en las tendencias de acetilación



- Los pacientes que mantienen o aumentan los niveles de acetilación después de la 1^{era} dosis obtienen un beneficio clínico mayor
- Potencialmente pueden identificarse los respondedores después de 2 semanas de tratamiento

Figura 32

Terapia epigenética avanzada en el cáncer de mama

Primer estudio controlado, positivo, con terapia epigenética en el cáncer de mama

- La acetilación de las lisinas de las proteínas se asocia a una mayor supervivencia libre de progresión
- La hiperacetilación no se asocia con un aumento de la toxicidad
- Los hallazgos pueden asociarse a la farmacología diferenciada del entinostat
- Los datos sugieren que el beneficio clínico puede determinarse después de la primera o la segunda dosis del entinostat
- Se planea validar los resultados en un estudio fase 3

Figura 33