

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON OLUTASIDENIB, VENETOCLAX Y UN AGENTE HIPOMETILANTE

REFERENCIA CRUZADA

- 5 Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud de Patente provisional estadounidense núm. 63/525.639, presentada el 7 de julio de 2023, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- La IDH1 mutante es una diana genéticamente validada en cánceres hematológicos, incluida la AML. Las mutaciones de IDH1 presentes en ciertas células cancerosas pueden dar como resultado una nueva capacidad de esta enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a 2-hidroxiglutarato (2HG), usualmente el enantiómero (R)-2-hidroxiglutarato (R-2HG). 2HG no se forma por IDH de tipo silvestre. La presencia de mutaciones en el codón 132 en IDH1 imparte una actividad neomórfica a la enzima, lo que resulta en la producción del "oncometabolito" 2HG, que tiene papeles pleótropos en la tumorigénesis. Se ha demostrado que el exceso de producción de 2HG inhibe las enzimas dependientes de α -KG involucradas en la regulación epigenética, síntesis de colágeno y señalización celular, lo que conduce a un bloqueo en la diferenciación normal de las células progenitoras y al posterior desarrollo de mutaciones cancerosas en IDH1 asociadas con la actividad neomórfica de 2HG, específicamente la actividad neomórfica de R-2HG, incluidas las mutaciones en los residuos 97, 100 y 132, por ejemplo, G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L y R132V. Se ha demostrado que inhibidores específicos de la mutación de IDH reducen los niveles anormalmente elevados del oncometabolito 2HG, lo que da por resultado una eficacia antitumoral en modelos preclínicos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

- Se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que tiene una neoplasia maligna o premaligna hematológica que implican administrar una cantidad eficaz de olutasidenib, venetoclax y un agente hipometilante. Por ejemplo, el agente hipometilante puede ser azacitidina o decitabina. En algunos casos, la neoplasia maligna o premaligna tiene una mutación de IDH1. En ciertas modalidades, la neoplasia maligna hematológica comprende

leucemia mieloide aguda (AML).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

La FIGURA 1 ilustra el diseño de un ensayo clínico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 5 Antes de describir la presente invención con mayor detalle, se debe entender que esta invención no se limita a las modalidades particulares descritas, ya que pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en la presente tiene por objeto describir modalidades particulares únicamente, y no está contemplada para limitar el alcance de la presente invención, que estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.
- 10 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre los límites superior e inferior de ese intervalo también se describe específicamente. Cada intervalo más pequeño entre cualquier valor establecido o valor intermedio en un intervalo establecido y cualquier otro valor establecido o intermedio en
- 15 ese intervalo establecido está abarcado dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse o excluirse independientemente en el intervalo, y cada intervalo en el que cualquiera, ninguno o ambos límites están incluidos en los intervalos más pequeños también está abarcado dentro de la invención, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el intervalo indicado
- 20 incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen uno o ambos de esos límites incluidos también se incluyen en la invención.

- A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que entienden comúnmente los expertos en la materia a la cual pertenece esta invención. Aunque se puede usar cualquier método y material
- 25 similar o equivalente a los descritos en la presente en la práctica o prueba de la presente invención, ahora se pueden describir algunos métodos y materiales potenciales y ejemplares. Todas y cada una de las publicaciones mencionadas en la presente se incorporan a la presente mediante esta referencia para divulgar y describir los métodos y/o materiales en relación con los cuales se citan las publicaciones. Se entiende que la presente descripción
- 30 reemplaza cualquier descripción de una publicación incorporada en la medida en que exista una contradicción.

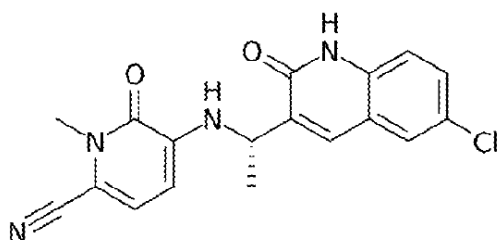
Cabe señalar que, tal como se utilizan en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "una gota" incluye una pluralidad de estas gotas y la referencia a "la entidad discreta" incluye la referencia a una o más entidades discretas, y así sucesivamente. Se observa además que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento, por ejemplo, cualquier elemento opcional. Como tal, esta declaración pretende servir como base antecedente para el uso de terminología exclusiva como "únicamente", "solo" y similares en relación con la mención de los elementos de la reivindicación, o el uso de una limitación "negativa".

Las publicaciones analizadas en la presente se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales que pueden necesitar ser confirmadas de forma independiente. En la medida en que la definición o el uso de cualquier término en la presente entre en conflicto con una definición o uso de un término en una solicitud o referencia incorporada por referencia en la presente, prevalecerá la presente solicitud.

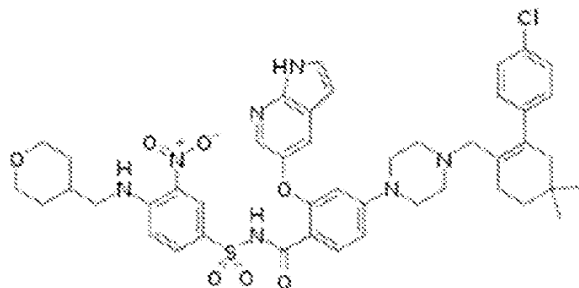
Como será evidente para los expertos en la técnica al leer esta descripción, cada una de las modalidades individuales descritas e ilustradas en el presente documento tiene componentes y características discretas que pueden separarse fácilmente o combinarse con las características de cualquiera de las otras varias modalidades sin apartarse del alcance o espíritu de la presente invención. Cualquier método mencionado puede llevarse a cabo en el orden de los eventos mencionados o en cualquier otro orden que sea lógicamente posible.

Definiciones

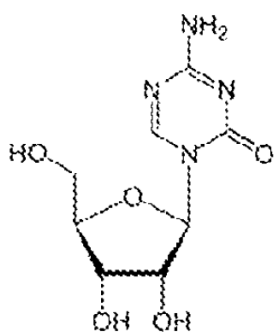
Olutasidenib es un compuesto con el número de Chemical Abstract Services (CAS) de 1887014-12-1 y la estructura:



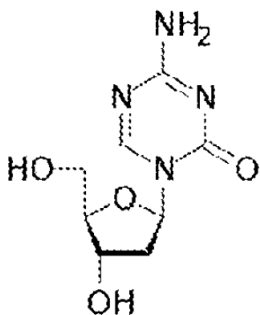
Venetoclax es un compuesto con el número CAS 1257044-40-8 y la estructura:



La azacitidina es un compuesto con el número CAS 320-67-2 y la estructura:

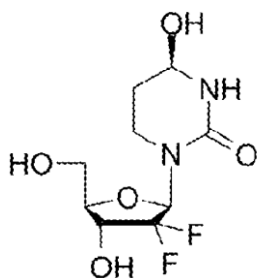


La decitabina es un compuesto con el número CAS 2353-33-5 y la estructura:



5

La cedazuridina es un compuesto con el número CAS 1141397-80-9 y la estructura:



El término "estándar de atención" o "SOC" se refiere al tratamiento que es aceptado por los expertos en la técnica como el tratamiento adecuado para un cierto tipo de

enfermedad, por ejemplo, tratamientos médicos que son ampliamente utilizados por los profesionales de la salud. En ciertas modalidades, las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) pueden ser la fuente para el estándar de atención para AML, MDS y otras neoplasias malignas hematológicas y premalignidades.

- 5 Los términos agente activo, ingrediente farmacéutico activo, agente farmacológicamente activo y fármaco se usan indistintamente en la presente para referirse a un material o compuesto químico que, cuando se administra a un organismo (humano o animal) induce un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado por acción local y/o sistémica.

Los términos "QD" y "BID" significan una vez al día y dos veces al día, respectivamente.

- 10 Los términos "individuo", "hospedador", "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en la presente, y se refieren a un animal, que incluye, pero no se limita a, primates humanos y no humanos, que incluyen simios y humanos; roedores, que incluyen ratas y ratones; bovinos; equinos; ovinos; felinos; caninos; y similares. "Mamífero" significa un miembro o miembros de cualquier especie de mamífero, e incluye, a modo de ejemplo, caninos; felinos; equinos; bovinos; ovinos; roedores, etc. y primates, por ejemplo, primates no humanos y humanos. Se pueden utilizar modelos animales no humanos, por ejemplo, mamíferos, por ejemplo, primates no humanos, murinos, lagomorfos, etc. para investigaciones experimentales.

- 20 Como se usa en la presente, el término "remisión" incluye remisión completa ("CR"), remisión completa con recuperación hematológica parcial ("CRh"), remisión completa con recuperación incompleta ("CRI"), enfermedad libre de leucemia morfológica ("MLFS"), remisión parcial ("PR") y enfermedad estable ("SD"). La CR incluye la remisión completa, remisión citogenética completa ("CRc") y remisión molecular completa (CRm). El estado de remisión determinado por la evaluación del investigador, utilizando criterios de respuesta modificados del Grupo de Trabajo Internacional en AML (Cheson *et al.*, J Clin Oncol. 2003;21:4642-4649). La CRh se definió como blastos de médula ósea <5% con recuento absoluto de neutrófilos $>0,5 \times 10^9$ /L y recuento de plaquetas $>50 \times 10^9$ /L.

- 30 Como se usa en la presente, los términos "tratamiento", "tratar" y similares, se refieren a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado, tal como la reducción del título viral. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir completa o parcialmente una enfermedad o síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa para una enfermedad y/o efecto adverso atribuible a la enfermedad. "Tratamiento",

como se usa en la presente, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye: (a) prevenir que la enfermedad o un síntoma de una enfermedad se produzca en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que aún no ha sido diagnosticado con ella (por ejemplo, incluyendo enfermedades que pueden estar asociadas o provocadas por una enfermedad primaria (como en la fibrosis hepática que puede resultar en el contexto de una infección crónica por HCV); (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y (c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad (por ejemplo, reducción en los títulos virales).

Una "cantidad terapéuticamente eficaz", "cantidad eficaz", una "dosis terapéuticamente eficaz" o "dosis terapéutica" es una cantidad suficiente para lograr los resultados clínicos deseados (es decir, lograr la eficacia terapéutica, lograr una respuesta terapéutica deseada, etc.). Se puede administrar una dosis terapéuticamente eficaz en una o más administraciones. Para los fines de la presente descripción, una dosis terapéuticamente eficaz de una composición es una cantidad que es suficiente, cuando se administra al individuo, para paliar, mejorar, estabilizar, revertir, prevenir, ralentizar o retrasar la progresión de un estado de enfermedad (por ejemplo, cáncer, etc.) presente en el sujeto.

Como se usan en la presente, los términos "determinar", "medir", "evaluar" y "ensayar" se usan indistintamente e incluyen determinaciones tanto cuantitativas como cualitativas.

El término "forma de dosificación unitaria", como se usa en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y animales, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de aminopirimidina, como se describe en la presente) calculado en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones para las formas de dosificación unitaria dependen del compuesto particular empleado y el efecto a lograr, y la farmacodinámica asociada con cada compuesto en el hospedador.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable", "diluyente farmacéuticamente aceptable", "portador farmacéuticamente aceptable" y "adyuvante farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente, diluyente, portador y adyuvante que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente son seguros, no tóxicos y ni biológicamente ni de otro modo indeseables, e incluyen un excipiente, diluyente, portador y adyuvante que son aceptables para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano. "Un excipiente, diluyente, portador y adyuvante farmacéuticamente aceptable", tal como se

usa en la especificación y las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de estos excipientes, diluyentes, portadores y adyuvantes.

Como se usa en la presente, una "composición farmacéutica" pretende abarcar una composición adecuada para la administración a un sujeto, tal como un mamífero, especialmente un humano. En general, una "composición farmacéutica" es estéril, y preferentemente libre de contaminantes que son capaces de provocar una respuesta indeseable dentro del sujeto (por ejemplo, el o los compuestos en la composición farmacéutica son de grado farmacéutico). Las composiciones farmacéuticas pueden diseñarse para la administración a sujetos o pacientes que lo necesiten a través de una serie de vías de administración diferentes que incluyen oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, intratraqueal, intramuscular, subcutánea y similares.

Los términos "co-administración" y "en combinación con" incluyen la administración de dos o más agentes terapéuticos de forma simultánea, concurrente o secuencial dentro de un plan de tratamiento, tal como un ciclo de tratamiento. Habitualmente, un ciclo de tratamiento es un período de tiempo en el que se administra un fármaco o combinación de fármacos, seguido de un período de descanso. En los presentes métodos, el período de descanso entre ciclos es opcional. Por consiguiente, la co-administración en los presentes métodos, tal como la co-administración de olutasidenib, venetoclax y un agente hipometilante, se refiere a la administración de los tres componentes dentro de un plan de tratamiento. El ciclo de tratamiento (o ciclo de dosificación) sigue un programa de dosificación. Como se usa en la presente, un programa de dosificación describe la frecuencia con la que se administra un fármaco a una dosificación particular. En una modalidad, la co-administración significa la administración de tres componentes dentro de los veintiocho días entre sí, tal como en el mismo día o en días diferentes dentro de un ciclo de tratamiento de veintiocho días. En una modalidad, los agentes están presentes en la célula o en el cuerpo del sujeto al mismo tiempo o ejercen su efecto biológico o terapéutico al mismo tiempo. En una modalidad, los agentes terapéuticos están en la misma composición o forma de dosificación unitaria. En otras modalidades, los agentes terapéuticos están en composiciones separadas o formas de dosificación unitaria. En ciertas modalidades, un primer agente se puede administrar antes de (por ejemplo, minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas antes), concomitantemente con, o posterior a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3

semanas, o 4 semanas la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

El término "no apto" se refiere a una evaluación de la incapacidad para recibir quimioterapia y la realiza un experto en la técnica, tal como un hematólogo clínico o un hematólogo-oncólogo. Por ejemplo, Ferrara *et al.* discuten una definición basada en el consenso de incapacidad para la quimioterapia intensiva y no intensiva en AML (Leukemia, 2013, 27, 997, doi: 10.1038/leu.2012.303). La incapacidad también se describe en Samra *et al.* (Frontier in Oncology, 2020, 10, 562558, doi: 10.3389/fonc.2020.562558). En algunos casos, el paciente no es apto porque tiene más de 65 años de edad, tiene disfunción orgánica (por ejemplo, cardíaca, pulmonar, renal, hepática) o una combinación de los mismos. En algunos casos, una determinación de incapacidad incluye una evaluación de que es más probable que la quimioterapia provoque daño o muerte que dejar el cáncer sin tratar.

Los términos "enfermedades o trastornos mediados por IDH1" incluirán enfermedades asociadas o que impliquen la actividad de IDH1, por ejemplo, la hiperactividad de IDH1 y las condiciones que acompañan a estas enfermedades. Se sabe que la hiperactividad de IDH-1 se ha implicado en la patogénesis de varias enfermedades, que incluyen enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, trastornos proliferativos celulares, trastornos neoplásicos y cánceres como se describe en la presente.

El término "trastorno o enfermedad proliferativa" se refiere a la proliferación celular no deseada de uno o más subconjuntos de células en un organismo multicelular que resulta en daño (es decir, incomodidad o disminución de la esperanza de vida) a los organismos multicelulares. Un trastorno o enfermedad proliferativa se puede producir en diferentes tipos de animales y humanos. Por ejemplo, tal como se usa en la presente, "trastorno o enfermedad proliferativa" incluye trastornos neoplásicos y otros trastornos proliferativos.

El término "trastorno o enfermedad neoplásica" o "cáncer" se refiere a un tumor resultante de un crecimiento celular anormal o incontrolado. Los ejemplos de trastornos neoplásicos incluyen, pero no se limitan a, trastornos hematopoyéticos, tal como trastornos mieloproliferativos, trombocitemia, trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide angiogénica, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis idiopática crónica (IMF), policitemia vera (PV), citopenias y síndromes mielodisplásicos premalignos; cánceres, tal como cánceres de glioma, cánceres de pulmón, cánceres de mama, cánceres colorrectales, cánceres de próstata, cánceres gástricos, cánceres esofágicos, cánceres de colon, cánceres pancreáticos, cánceres de ovario y neoplasias malignas hematológicas.

El término "neoplasia maligna hematológica" se refiere al cáncer del sistema inmunitario y de formación de sangre del cuerpo, médula ósea y tejido linfático. Los ejemplos de neoplasias malignas hematológicas incluyen, por ejemplo, mielodisplasia, linfomas, leucemias, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también llamada linfoma de Hodgkin) y mieloma, como leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia neutrofilica crónica (CNL), leucemia indiferenciada aguda (AUL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (IMML), LLA de células T adultas, AML con mielodisplasia de trilineaje (AML/TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDS), trastornos mieloproliferativos (MPD) y mieloma múltiple, MM ().

El término "pre malignidad", como se usa en la presente, se refiere a mutaciones somáticas que pueden dar lugar o aumentar el riesgo del desarrollo de una malignidad hematológica. Ciertas mutaciones hematopoyéticas confieren una ventaja de aptitud que favorece su expansión desproporcionada. Los ejemplos de premalignidades que se pueden tratar como se describe en la presente incluyen, sin limitación, hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP), citopenia de significado indeterminado (CCUS), MDS premaligno o de bajo riesgo y similares. Otras condiciones premalignas se caracterizan por mutaciones particulares y son conocidas por los expertos en la técnica.

El término "leucemia" se refiere a neoplasias malignas de los tejidos formadores de sangre, que incluyen, pero no se limitan a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda.

Métodos

Como se analizó anteriormente, se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que tiene una neoplasia maligna hematológica, tal como leucemia mieloide aguda (AML) o MDS. En una modalidad, la neoplasia maligna hematológica comprende MDS, AML o ambas. Por consiguiente, en la presente se proporcionan métodos para tratar MDS. Asimismo, se proporcionan métodos para tratar AML. Estos métodos incluyen administrar olutasidenib, venetoclax y un agente hipometilante. Estos métodos pueden dar como resultado una remisión beneficiosa en la AML y la mejora de los síntomas del paciente.

En algunas modalidades, el MDS se caracteriza por una mutación de isocitrato

deshidrogenasa 1 (IDH1). En una modalidad, la mutación de IDH1 se detecta en la sangre del paciente, la médula ósea o ambas.

En algunas modalidades, el AML se caracteriza por una mutación de isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1). El paciente con cáncer puede ser diagnosticado con AML
5 caracterizada por la detección de mutaciones de IDH1 en sangre, médula ósea o ambas. Los pacientes con AML sin mutaciones de IDH1 en el momento del diagnóstico pueden volver a analizarse en la recaída porque puede surgir una mutación en IDH1 durante el tratamiento y en la recaída. En algunos casos, la administración puede inhibir el mutante IDH1, por ejemplo, como los que conducen a niveles aumentados de 2HG en células de leucemia. Las más
10 comunes de estas mutaciones son las sustituciones R132H y R132C. Por lo tanto, en algunos casos, el paciente tiene una mutación de IDH1, por ejemplo, una mutación R132H, una mutación R132C o una combinación de las mismas.

En algunos casos, la administración de olutasidenib, venetoclax y un agente hipometilante se repite durante varios días, por ejemplo, durante 10 o más días, 50 o más
15 días, 100 o más días, 200 o más días o 400 o más días. En algunos casos, la administración se repite para ralentizar la proliferación del cáncer o para reducir la cantidad de cáncer. Por lo tanto, la administración puede repetirse durante largos períodos de tiempo.

DiNardo *et al.* han descrito el uso de decitabina o azacitidina en combinación con venetoclax en un estudio de escalada y expansión de dosis de Fase Ib en pacientes ancianos
20 con AML no tratada (DiNardo *et al.* Sangre. 2015-12-03 00:00:00 2015;126(23):327-327). En este estudio, venetoclax se coadministró diariamente con 20 mg/m² de decitabina en los días 1-5 o 75 mg/m² de azacitidina en los días 1-7, cada ciclo de 28 días. Venetoclax se dosificó a 400, 800 o 1200 mg en la fase de escalada, y 400 u 800 mg en la fase de expansión.

En algunos casos, la cantidad de olutasidenib administrada por día es de
25 aproximadamente 300 mg. El olutasidenib se puede administrar en una dosis individual, por ejemplo, una dosis de 300 mg, o en múltiples dosis que dan una dosis diaria total de aproximadamente 300 mg, por ejemplo, una dosis de 150 mg que se administra dos veces al día. En algunos casos, la administración de "aproximadamente 300 mg" de olutasidenib es una administración que varía de 200 mg a 400 mg, tal como de 250 mg a 350 mg o de 275
30 mg a 325 mg. En algunos casos, la administración es de 300 mg de olutasidenib. En una modalidad, el olutasidenib se administra en una dosis de 150 mg dos veces al día.

En algunos casos, la cantidad de venetoclax administrada por día varía de

aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg. Por ejemplo, la administración de venetoclax por día puede variar de 300 mg a 900 mg, tal como de 400 mg a 800 mg, de 500 mg a 700 mg o de 550 mg a 650 mg. El venetoclax se puede administrar como una dosis única durante un solo día, o se puede administrar como dosis múltiples durante un solo día.

En ciertas modalidades, la dosificación de venetoclax se reduce en un curso de tratamiento. A modo de ejemplo, la dosificación de venetoclax en el día 1 puede ser de 800 mg y la dosificación en un día posterior puede ser menor, tal como de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 700 mg, tal como 400 mg, 500 mg o 600 mg. Venetoclax generalmente se presenta a un paciente en una fase inicial de "aceleración". La dosificación de aumento varía dependiendo de la neoplasia maligna que se esté tratando, sin embargo, a modo de ejemplo, el tratamiento para AML con venetoclax implica un aumento inicial, dependiendo del régimen de combinación utilizado. En ciertas modalidades, la fase de aumento gradual de venetoclax consiste en 100, 200 y 400 mg administrados los días 1, 2 y 3, respectivamente; para el día 4 y posterior, la dosis de venetoclax es 400 mg/día cuando se administra en combinación con azacitidina o decitabina y 600 mg/día cuando se administra en combinación con citarabina de dosis baja. El aumento de tres días se ilustra en la Tabla 1:

Tabla 1: Incremento de tres días

	VENCLEXTA Dosis diaria oral	
Día 1	100 mg	
Día 2	200 mg	
Día 3	300 mg	
Días 4 y posteriores	400 mg por vía oral una vez al día durante cada ciclo de 28 días en combinación con azacitidina o decitabina	600 mg por vía oral una vez al día durante cada ciclo de 28 días en combinación con citarabina en dosis baja

En ciertas modalidades, el aumento de venetoclax es para controlar el riesgo de síndrome de lisis tumoral (TLS). En ciertas modalidades, los pacientes se evalúan para determinar los factores específicos del paciente para el nivel de riesgo de TLS, por ejemplo, como se describe en el USPI de VENCLEXTA®, y se proporciona hidratación profiláctica y antihiperuricémicos a los pacientes antes de la primera dosis de venetoclax para reducir el riesgo de TLS. Venetoclax se administra de acuerdo con un programa de aumento semanal durante 5 semanas a la dosis diaria recomendada de 400 mg como se muestra en la Tabla 2.

El programa de dosificación de aumento gradual de 5 semanas está diseñado para reducir gradualmente la carga tumoral (citorreducción) y disminuir el riesgo de TLS. Se indica a los pacientes que tomen las tabletas de venetoclax con una comida y agua aproximadamente a la misma hora cada día, y que traguen enteras y no mastiquen, trituren o rompan antes de tragar. El programa de dosificación para la fase de aumento de 5 semanas se proporciona en la Tabla 2:

Tabla 2: Fase de aumento de cinco semanas

Semana	Dosis diaria de Venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 y posteriores	400 mg

En ciertas modalidades, venetoclax se administra después de un aumento de un día de 100 mg una vez al día, a 200 mg una vez al día. En aún ciertas modalidades, venetoclax se administra a 200 mg una vez al día sin una fase de aceleración. En un aspecto de las presentes modalidades, el venetoclax se dosifica después de aumentar a 400 mg por día. En otro aspecto, venetoclax se dosifica después de aumentar a 600 mg por día. En otro aspecto más, venetoclax se dosifica después de aumentar a 800 mg por día. En una modalidad en la presente, el aumento de venetoclax es opcional como lo entienden los expertos en la técnica para tratar neoplasias malignas hematológicas, tal como AML. En tal modalidad, el paciente se dosifica a 400 mg o 600 mg una vez al día de cada ciclo de 28 días. En otra modalidad, el paciente se dosifica a 400 mg u 800 mg una vez al día de cada ciclo de 28 días. En aun ciertas otras modalidades, venetoclax se administra a 400 mg una vez al día o 600 mg una vez al día sin una fase de aceleración.

En ciertas modalidades, venetoclax y azacitidina se administran ambos en un ciclo de dosificación. En aún ciertas modalidades, venetoclax y azacitidina se administran en un ciclo de 28 días donde venetoclax se administra a 400 mg PO QD en el Día 1 a 28 y azacitidina se administra 75 mg/m² IV/SC en el Día 1 a 7. En aún ciertas modalidades, durante el ciclo 1, la dosis de venetoclax es 100 mg PO QD en Dav I, 200 mg PO QD en el Día 2; 400 mg PO QD en el Día 3, y re a s 400 mg PO QD posteriormente hasta el Día 28, mientras que la azacitidina se administra 75 mg/m² IV/SC en los Días 1 a 7; y en el ciclo 2 y ciclos posteriores de 28 días, la dosis de venetoclax es 400 mg PO QD mientras que la azacitidina se administra

75 mg/m² IV/SC en los Días 1 a 7.

En ciertas modalidades, venetoclax y decitabina se administran en un ciclo de dosificación. En ciertas modalidades de un ciclo de 28 días, la decitabina se administra en los días 1 - 5 del ciclo, y el venetoclax se administra en los días 1 - 28 del ciclo o en un subconjunto de días 1 - 28, tal como los días 1 - 7, 1 - 10, 1 - 14 o 1 - 21. En una modalidad, la decitabina se administra por vía intravenosa a una dosificación de 20 mg/m² en los días 1 - 5 de un ciclo de 28 días y el venetoclax se administra de 300 a 800 mg diarios, tal como 400 mg diarios, 600 mg diarios u 800 mg diarios. En estas modalidades, el olutasidenib se administra en los días 1 - 28 del ciclo de 28 días, o un subconjunto de días, tal como los días 1 - 7, 8 - 21 u 8 - 28. Olutasidenib se administra una o dos veces al día por un total de 300 mg/día, como 150 mg dos veces al día. Las modalidades de un programa de dosificación para la co-administración de decitabina, venetoclax y olutasidenib se ilustran en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3: Modalidad del programa de dosificación de terapia triple

Nivel de dosis	Decitabina IV	Venetoclax	Olutasidenib
2	20 mg/m ² IV en días 1-5	600 mg diariamente en días 1-14	150 mg dos veces al día en los días 1-28 (días 8-28 para el ciclo 1 solamente)
1	20 mg/m ² IV en días 1-5	400 mg diariamente en días 1-14	150 mg dos veces al día en los días 1-28 (días 8-28 para el ciclo 1 solamente)
-1	15 mg/m ² IV en días 1-5	400 mg diariamente en días 1-14	150 mg dos veces al día en los días 1-28 (días 8-28 para el ciclo 1 solamente)

Los términos "dosis óptima" y "dosis subóptima" también se usan en la presente. El significado de estos términos se puede entender considerando un ejemplo hipotético en el que olutasidenib es el único medicamento que se usa para tratar al paciente de AML, es decir, el paciente no recibe ningún otro medicamento para AML. En este ejemplo, el profesional médico puede determinar la dosis de olutasidenib que debe administrarse al paciente. Una "dosis óptima de olutasidenib" es la cantidad de olutasidenib que producirá la mejoría máxima en AML cuando el olutasidenib es el único medicamento que se administra para AML. Por lo tanto, si la dosis real de olutasidenib estaba por debajo del nivel óptimo, entonces la dosis se considera "subóptima", y la mejoría médica del paciente será menor que la mejoría médica con la dosis óptima.

En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, al paciente se le

administra una dosis subóptima de olutasidenib. Dado que los presentes métodos también incluyen la administración de venetoclax y un agente hipometilante (por ejemplo, azacitidina o decitabina), se puede usar una dosis más baja de olutasidenib porque el venetoclax y el agente hipometilante también ayudan a mejorar la AML.

5 De manera similar, en algunos casos, el venetoclax se administra en una dosis subóptima sin la contribución del tratamiento combinado con olutasidenib. Si venetoclax se administró en condiciones de atención estándar para AML, entonces una dosis óptima de venetoclax proporcionaría el mejor resultado médico. Sin embargo, en una modalidad, la terapia de combinación con olutasidenib también permite una reducción en la dosificación de
10 venetoclax sin reducir el beneficio para el paciente. La reducción de la dosis de ventoclax en cantidad, frecuencia o duración es deseable en vista de la toxicidad asociada con el tratamiento SOC con venetoclax.

En algunos casos, el agente hipometilante es azacitidina. Por ejemplo, la cantidad de azacitidina puede ser de aproximadamente 75 mg/m^2 , tal como de 60 mg/m^2 a 90 mg/m^2 , o
15 de 70 mg/m^2 a 80 mg/m^2 . La azacitidina se puede administrar en una dosis individual o en múltiples dosis durante un solo día.

En algunas modalidades, el agente hipometilante es decitabina, por ejemplo, que se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 35 mg por día, tal como de 20 mg a 50 mg o de 30 mg a 40 mg por día. La decitabina se puede administrar en una dosis individual
20 o en múltiples dosis durante un solo día.

Los compuestos se pueden administrar durante varios días de acuerdo con un programa de dosificación. Como tal, la cantidad de cada compuesto administrado cada día se puede planificar antes del comienzo del programa de dosificación. En ciertas modalidades, la terapia de combinación se administra durante un período de tiempo establecido de acuerdo
25 con el programa de dosificación. En ciertas modalidades, la terapia de combinación se administra durante un programa de dosificación de 28 días. Por ejemplo, el olutasidenib se puede administrar en los días 1 a 28 del programa de dosificación. Dicho de otra manera, el olutasidenib se puede administrar durante cada día desde el día 1 hasta el día 28. Adicionalmente, el venetoclax se puede administrar diariamente en los días 1 a 14 del
30 programa de dosificación. En algunos casos, el agente hipometilante es azacitidina y la azacitidina se administra diariamente en los días 1 a 7 del programa de dosificación. En algunas modalidades, el agente hipometilante es decitabina y la decitabina se administra en los días 1 a 5 del programa de dosificación. En ciertas modalidades, la terapia de combinación

se administra en el transcurso de uno o más programas de dosificación de 28 días, opcionalmente con un período de no tratamiento entre dos programas de dosificación de 28 días.

En algunas modalidades, el método incluye además administrar cedazuridina al sujeto.

- 5 En una de estas modalidades, el agente hipometilante comprende una combinación de decitabina y cedazuridina, tal como se vende con el nombre comercial INQOVI®. En una modalidad de este tipo, el agente hipometilante comprende una dosis de 35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina. La combinación de decitabina y cedazuridina generalmente se administra por vía oral en forma de tableta. En ciertas modalidades, venetoclax y una
- 10 combinación de decitabina y cedazuridina se administran en un ciclo de dosificación. En ciertas modalidades de un ciclo de 28 días, decitabina y cedazuridina se administran en los días 1 - 5 del ciclo, y el venetoclax se administra en los días 1 - 28 del ciclo o un subconjunto de días 1 – 28, tal como los días 1 – 7, 1 - -10, 1 – 14, o 1 – 21. En una modalidad, decitabina y cedazuridina se administran por vía oral en una tableta individual. En una modalidad de este
- 15 tipo, se administran 35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina en los días 1 - 5 de un ciclo de 28 días y se administra venetoclax de 200 a 800 mg una vez al día, tal como 200 mg una vez al día, 400 mg una vez al día, 600 mg una vez al día u 800 mg una vez al día. En una modalidad de este tipo, se administran 35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina en los días 1 - 5 de un ciclo de 28 días y se administra venetoclax de 300 a 800 mg diarios, tal como
- 20 400 mg diarios, 600 mg diarios u 800 mg diarios. En estas modalidades, el olutasidenib se administra en los días 1 - 28 del ciclo de 28 días, o un subconjunto de días, tal como los días 1 - 7, 8 - 21 u 8 - 28. Olutasidenib se administra una o dos veces al día por un total de 300 mg/día, como 150 mg dos veces al día. Las modalidades de un programa de dosificación para la co-administración de 35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina, venetoclax y
- 25 olutasidenib se ilustran en la Tabla 4.

Tabla 4: Modalidad del programa de dosificación de terapia triple

Nivel de dosis	decitabina/cedazuridina oral	Venetoclax	Olutasidenib
2	1 tableta (35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) en días 1-5	600 mg diariamente en los días 1-14	150 mg dos veces al día en los días 1-28 (días 8-28 para el ciclo 1 solamente)

1	1 tableta (35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) en días 1-5	400 mg diariamente en los días 1-14	150 mg dos veces al día en los días 1-28 (días 8-28 para el ciclo 1 solamente)
-1	1 tableta (35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) en días 1-4	400 mg diariamente en los días 1-14	150 mg dos veces al día en los días 1-28 (días 8-28 para el ciclo 1 solamente)

Con referencia a las modalidades de dosificación establecidas anteriormente, las dosificaciones se pueden modificar como es conocido por los expertos en la técnica tras la aparición de eventos adversos o toxicidad relacionada con la dosis.

En una modalidad, la dosis de un agente hipometilante se reduce. A modo de ejemplo, una primera ("-1") reducción de dosis para pacientes que presentan eventos adversos relacionados con decitabina es de 15 mg/m² IV en los días 1 - 5; la segunda ("-2") reducción de dosis es de 15 mg/m² IV en los días 1 - 4; y la tercera ("-3") reducción de dosis es de 15 mg/m² IV en los días 1 - 3.

En otra modalidad, en donde el agente hipometilante es decitabina/cedazuridina, la primera reducción de dosis para pacientes que exhiben eventos adversos relacionados con decitabina/cedazuridina, tal como mielosupresión, es 1 tableta (35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) en los días 1 - 4; la segunda reducción de dosis es 1 tableta (35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) en los días 1 - 3; y la tercera reducción de dosis es 1 tableta (35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) en los días 1, 3 y 5.

En el caso de eventos adversos relacionados con venetoclax, una primera reducción de dosis para pacientes que comienzan con 400 mg de venetoclax es de 400 durante 10 días, y la segunda reducción de dosis es de 400 mg de venetoclax durante 7 días. De manera similar, una primera reducción de dosis para pacientes que comienzan con 600 mg de venetoclax es de 600 mg durante 10 días, y la segunda reducción de dosis es de 600 mg de venetoclax durante 7 días.

En una modalidad, donde se observan eventos adversos relacionados con olutasidenib, la primera reducción de dosis es de 150 mg dos veces al día a 150 mg una vez al día.

En algunas modalidades, el agente hipometilante se administra por vía oral. En algunas modalidades, la decitabina, azacitidina, cedazuridina o una combinación de las anteriores, se pueden administrar por vía oral. A modo de ejemplo, decitabina, cedazuridina o ambas pueden administrarse por vía oral.

5 En algunos casos, el método incluye diagnosticar al sujeto con la AML. El paciente con cáncer puede ser diagnosticado con AML caracterizada por la detección de mutaciones de IDH1 en sangre o médula ósea. Como tal, el diagnóstico puede comprender tomar una muestra de médula ósea del paciente y examinar la muestra de médula ósea. Los pacientes con AML sin mutaciones de IDH1 en el momento del diagnóstico pueden volver a analizarse
10 en la recaída porque puede surgir una mutación en IDH1 durante el tratamiento y en la recaída. Los métodos de diagnóstico de AML se describen en la publicación de solicitud de patente US 2008/028077 y US 2007/0287163. Los métodos para caracterizar la AML mediante el estado de mutación de IDH1 se describen en Mardis *et al.* N. Engl. J. Med. 2009, 361, 1058 - 1066.

15 En algunos casos, el programa de dosificación incluye una fase inicial de "aceleración" seguida de una fase "constante". Durante la fase de aumento inicial, la dosis que se administra se aumenta de cero a uno o más valores intermedios. Por ejemplo, la dosis de olutasidenib podría ser de 100 mg el primer día y luego de 200 mg el segundo día. Posteriormente, se administra la "dosis constante" para cada día de la fase constante. Por ejemplo, se podrían
20 administrar 300 mg de olutasidenib para el tercer día, el cuarto día, el quinto día y cada día posterior. Como tal, en algunos casos, la administración implica una administración inicial durante la fase inicial y una administración constante durante la fase constante, en donde la dosificación durante la fase inicial es uno o más valores intermedios crecientes, mientras que la fase constante implica la administración de una dosis individual constante.

25 El término "fase de aceleración" se usa indistintamente con los términos "fase inicial" y "fase creciente". En algunos casos, la fase creciente varía en longitud de 1 día a 10 semanas, tal como 4 semanas a 6 semanas o de 1 día a 3 días. En algunos casos, la fase constante varía en longitud de 1 día a 500 días, tal como de 2 días a 250 días, o de 14 días a 28 días.

También se proporciona un método para tratar la leucemia mieloide aguda (AML), que
30 comprende tratar a un sujeto que tiene AML con venetoclax hasta que el sujeto esté en remisión; y tratar al sujeto en remisión con olutasidenib. Como tal, el tratamiento inicial implica la administración de venetoclax, pero no implica la administración de olutasidenib. Del mismo modo, el tratamiento secundario cuando el sujeto está en remisión implica la administración

de olutasidenib, pero no implica la administración de venetoclax. Estos métodos pueden denominarse tratamiento de "mantenimiento del interruptor". Los aspectos descritos anteriormente (por ejemplo, dosis de venetoclax y olutasidenib) también se pueden emplear en el método de mantenimiento del interruptor.

5 **Ciertas Modalidades**

La presente descripción contempla, entre otras cosas, las siguientes modalidades numeradas:

1. Un método para tratar a un sujeto que tiene una neoplasia maligna o premaligna hematológica, que comprende administrar una cantidad eficaz de olutasidenib en combinación
10 con venetoclax y un agente hipometilante.
2. El método de la modalidad 1, en donde la neoplasia maligna hematológica es leucemia mieloide aguda (AML).
3. El método de la modalidad 1, en donde la neoplasia maligna o premaligna hematológica se caracteriza por una mutación de IDH1.
- 15 4. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 2, en donde la administración se repite cada día durante 10 días o más.
5. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 4, en donde la cantidad de olutasidenib administrada por día es de aproximadamente 300 mg.
- 20 6. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 5, en donde la cantidad de venetoclax administrada por día varía de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg.
7. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 6, en donde el agente de hipometilación comprende azacitidina.
8. El método de la modalidad 7, en donde la cantidad de azacitidina administrada por
25 día es de aproximadamente 75 mg/m².
9. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 6, en donde el agente de hipometilación comprende decitabina.
10. El método de las modalidades 9, en donde la cantidad de decitabina administrada

por día es de aproximadamente 35 mg.

11. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 10, en donde el olutasidenib se administra diariamente en los días 1 - 28 de un programa de dosificación.

5 12. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 11, en donde el venetoclax se administra diariamente en los días 1 - 14 del programa de dosificación.

13. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 11, en donde el venetoclax se administra diariamente en los días 1 - 28 del programa de dosificación.

10 14. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 13, en donde el agente hipometilante es azacitidina y la azacitidina se administra diariamente los días 1 - 7 del programa de dosificación.

15 15. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 14, en donde el agente hipometilante es decitabina y la decitabina se administra en los días 1 - 5 del programa de dosificación.

16. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 15, en donde el olutasidenib, el venetoclax o ambos se administran a una dosis subóptima.

17. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 16, que comprende además administrar cedazuridina al sujeto.

18. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 17, que comprende además diagnosticar al sujeto con la AML.

20 19. Un método para tratar la leucemia mieloide aguda (AML), que comprende tratar a un sujeto que tiene AML con venetoclax hasta que el sujeto esté en remisión; y tratar al sujeto en remisión con olutasidenib.

20. El método de la modalidad 19, en donde la AML se caracteriza por una mutación de IDH1.

25 21. El método de cualquiera de las modalidades 19 - 20, en donde la cantidad de olutasidenib administrada por día es de aproximadamente 300 mg.

22. El método de cualquiera de las modalidades 19 - 21, en donde la cantidad de venetoclax administrada por día varía de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800

mg.

23. El método de cualquiera de las modalidades 19 - 22, en donde la cantidad de venetoclax administrada es 400 mg por día.

5 24. El método de cualquiera de las modalidades 19 - 22, en donde la cantidad de venetoclax administrada es 800 mg por día.

25. El método de cualquiera de las modalidades 19 - 24, que comprende además diagnosticar al sujeto con la AML.

26. El método de cualquiera de las modalidades 19-25, que comprende además tratar al sujeto con un agente hipometilante.

10 27. El método de la modalidad 24, en donde el agente de hipometilación comprende azacitidina o decitabina.

15 28. Un método para tratar a un sujeto que tiene una neoplasia maligna o premaligna hematológica, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de venetoclax y un agente hipometilante para uno o más programas de dosificación de 28 días, seguido de administrar olutasidenib en combinación con el agente hipometilante para uno o más programas de dosificación de 28 días.

29. El método de la modalidad 28, en donde el agente de hipometilación es azacitidina.

30. El método de la modalidad 28 o 29, en donde el venetoclax se administra 400 mg una vez al día.

20 31. El método de la modalidad 29 o 30, en donde la azacitidina se administra a 75 mg/m² IV/SQ una vez al día.

32. El método de las modalidades 28 a 31, en donde el olutsidenib se administra 300 mg diariamente.

25 33. El método de las modalidades 28 a 32, en donde el olutasidenib se administra a 150 mg dos veces al día.

La presente descripción contempla además, entre otras cosas, las siguientes modalidades numeradas adicionales:

1. Un método para tratar a un sujeto que tiene una neoplasia maligna o premaligna hematológica, que comprende administrar una cantidad eficaz de olutasidenib en combinación con venetoclax y un agente hipometilante.
2. El método de la modalidad 1, en donde la neoplasia maligna hematológica es leucemia mieloide aguda (AML).
3. El método de la modalidad 1, en donde la neoplasia maligna o premaligna hematológica se caracteriza por una mutación de IDH1.
4. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 3, en donde la administración se repite cada día durante 10 días o más.
5. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 4, en donde la cantidad de olutasidenib administrada por día es de aproximadamente 300 mg.
6. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 5, en donde la cantidad de venetoclax administrada por día varía de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg.
7. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 6, en donde el agente de hipometilación comprende azacitidina.
8. El método de la modalidad 7, en donde la cantidad de azacitidina administrada por día es de aproximadamente 75 mg/m².
9. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 6, en donde el agente de hipometilación comprende decitabina.
10. El método de la modalidad 9, en donde la cantidad de decitabina administrada por día es de aproximadamente 35 mg.
11. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 6, 9 y 10, en donde el agente de hipometilación comprende cedazuridina.
12. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 11, en donde el olutasidenib se administra diariamente en los días 1 - 28 de un programa de dosificación.
13. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 12, en donde el venetoclax se administra diariamente en los días 1 - 7 del programa de dosificación.

14. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 12, en donde el venetoclax se administra diariamente en los días 1 - 10 del programa de dosificación.
15. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 12, en donde el venetoclax se administra diariamente en los días 1 - 14 del programa de dosificación.
- 5 16. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 12, en donde el venetoclax se administra diariamente en los días 1 - 28 del programa de dosificación.
17. El método de cualquiera de las modalidades 13-16, en donde el venetoclax administrado diariamente es de aproximadamente 600 mg.
- 10 18. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 17, en donde el agente hipometilante es azacitidina y la azacitidina se administra diariamente los días 1 - 7 del programa de dosificación.
19. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 17, en donde el agente hipometilante comprende decitabina y la decitabina se administra en los días 1 - 5 del programa de dosificación.
- 15 20. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 17, en donde el agente hipometilante comprende decitabina y cedazuridina y el agente hipometilante se administra en los días 1 - 5 del programa de dosificación.
21. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 20, en donde el olutasidenib, el venetoclax o ambos se administran a una dosis subóptima.
- 20 22. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 10, que comprende además administrar cedazuridina al sujeto.
23. El método de cualquiera de las modalidades 1 - 22, que comprende además diagnosticar al sujeto con la AML.
24. Un método para tratar la leucemia mieloide aguda (AML), que comprende tratar a un sujeto que tiene AML con venetoclax hasta que el sujeto esté en remisión; y tratar al sujeto en remisión con olutasidenib.
- 25 25. El método de la modalidad 24, en donde la AML se caracteriza por una mutación de IDH1.

26. El método de cualquiera de las modalidades 24 - 25, en donde la cantidad de olutasidenib administrada por día es de aproximadamente 300 mg.

27. El método de cualquiera de las modalidades 24 - 26, en donde la cantidad de venetoclax administrada por día varía de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg.

28. El método de cualquiera de las modalidades 24 - 27, en donde la cantidad de venetoclax administrada es 400 mg por día.

29. El método de cualquiera de las modalidades 24 - 27, en donde la cantidad de venetoclax administrada es 800 mg por día.

30. El método de cualquiera de las modalidades 24 - 29, que comprende además diagnosticar al sujeto con la AML.

31. El método de cualquiera de las modalidades 24-30, que comprende además tratar al sujeto con un agente hipometilante.

32. El método de la modalidad 31, en donde el agente de hipometilación comprende azacitidina o decitabina.

33. El método de la modalidad 31, en donde el agente de hipometilación comprende decitabina y cedazuridina.

34. Un método para tratar la AML, que comprende coadministrar a un sujeto que tiene una AML mutante de IDH1 una cantidad eficaz de olutasidenib, venetoclax y un agente hipometilante.

35. El método de la modalidad 34, en donde la co-administración comprende administrar el olutasidenib, venetoclax y el agente hipometilante en un ciclo de tratamiento de 28 días.

36. El método de la modalidad 35, en donde el olutasidenib se administra diariamente en los días 1 - 28 del ciclo de tratamiento.

37. El método de la modalidad 35, en donde el venetoclax se administra diariamente en los días 1 - 7 del ciclo de tratamiento.

38. El método de la modalidad 35, en donde el venetoclax se administra diariamente

en los días 1 - 10 del ciclo de tratamiento.

37. El método de la modalidad 35, en donde el venetoclax se administra diariamente en los días 1 - 14 del ciclo de tratamiento.

39. El método de cualquiera de las modalidades 34 - 37, en donde el venetoclax administrado diariamente es de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800.

40. El método de cualquiera de las modalidades 34-39, en donde el venetoclax administrado diariamente es de aproximadamente 600 mg.

41. El método de cualquiera de las modalidades 35 - 40, en donde el agente hipometilante comprende decitabina y la decitabina se administra en los días 1 - 5 del ciclo de tratamiento.

42. El método de cualquiera de las modalidades 34 - 40, en donde el agente de hipometilación comprende decitabina y cedazuridina y el agente de hipometilación se administra en los días 1 - 5 del ciclo de tratamiento.

43. El método de cualquiera de las modalidades 34-42, en donde el olutasidenib administrado diariamente es de aproximadamente 150 mg.

44. El método de cualquiera de las modalidades 34-42, en donde el olutasidenib se administra dos veces al día en una dosificación de aproximadamente 150 mg.

45. El método de cualquiera de las modalidades 34 - 44, en donde el olutasidenib, el venetoclax o ambos se administran a una dosis subóptima.

20

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una descripción completa de cómo hacer y usar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención ni pretenden representar que los experimentos a continuación son todos o los únicos experimentos realizados. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales.

En la presente se describen ensayos clínicos para determinar el efecto de la

administración de olutasidenib, venetoclax y agente hipometilante.

Ejemplo 1: Ensayo clínico de fase Ib/2

La fase Ib/2 es una evaluación de la seguridad y PK/PD de olutasidenib, venetoclax y azacitidina o decitabina en IDH1m+ (mutación de IDH1 positiva) AML y MDS.

5 Los objetivos de la fase Ib/2 son:

optimización de la dosis de venetoclax en combinación de tripletes;

seguridad y tolerabilidad;

determinar una dosis recomendada;

evaluación de PK y PD; y

10 evaluar la señal de actividad.

Criterios de inclusión de entrada: IDH1 m+ AML/MDS

A la cohorte A se le administrará venetoclax DL1 + INQOVI® + olutasidenib, seguido de venetoclax DL2 + INQOVI® + olutasidenib

15 A la cohorte B se le administrará venetoclax DL1 + azacitidina + olutasidenib, seguido de venetoclax DL2 + azacitidina + olutasidenib.

Tratamiento A: Venetoclax es 400 mg (a nivel de dosis 1 o DL1) u 800 mg (a nivel de dosis 2 o DL2) PO QD (después de tres días de aumento en el ciclo 1) Día 1-14+; INQOVI® 1 Tab (35 mg de decitabina/100 mg de cedazuridina) PO QD Día 1-5 + olutasidenib 150 mg PO BID Día 1-28

20 Tratamiento B: venetoclax 400 mg (DL1) u 800 mg (DL2) PO QD (después de tres días de aumento en el ciclo 1) Día 1-14+ ; azacitidina 75 mg/m² IV/SC QD Day1-7+; olutasidenib 150 mg PO BID Día 1-28.

Los tratamientos se continúan hasta la progresión de la enfermedad, intolerabilidad o abstinencia.

25 La fase Ib es de etiqueta abierta y de brazo individual

Diseño de escalado de dosis 3+3

N = hasta 36

Duración del estudio de 36 meses, seguimiento individual del paciente 12 meses.

Criterio de valoración principal: seguridad y PK/PD, e identificar un RP2D

5 Criterios de valoración secundarios:

- índices de respuesta que incluyen CR, CRi, CRh, MLFS y PR
- tiempo hasta la respuesta, DOR (duración de la respuesta), EFS (supervivencia libre de eventos) y OS (supervivencia general).

Exploratorio:

- 10
- evaluar MRD (enfermedad residual medible) y VAF (frecuencia de alelos variantes)
 - evaluar los niveles de 2HG.

Ejemplo 2: Fase 3

La fase 3 es una evaluación abierta aleatorizada de olutasidenib +venetoclax+ decitabina versus olutasidenib + venetoclax+azacitidina en el tratamiento de AML y SMD IDH1m + no apto sin tratamiento previo.

15

Los criterios de valoración de la fase 3 incluyen:

Principal clave: mEFS (mediana de supervivencia libre de eventos)

Clave secundaria:

- CR, CR compuesta (CR, CRi, CRh);
 - tiempo hasta la respuesta, duración de la respuesta, mOS (mediana de supervivencia general); e
 - incidencia y gravedad de AE, interrupciones o interrupción de la dosis
- 20

Exploratorio: incidencia de negatividad MRD, depuración del clon IDH1m.

Criterios clave de entrada: IDH1 m sin tratamiento previo y no apto + AML

N = 200 y aleatorizar 1 : 1 en la Cohorte A y B.

Cohorte A: SOC venetoclax + azacitidina. Venetoclax 400 mg PO QD Día 1-28 + azacitidina 75 mg/m² IV/SQ WD Día 1-7

5 Cohorte B: venetoclax 400 mg VO QD Día 1-28* + azacitidina 75 mg/m² IV/SC QD Día 1-7 + olutasidenib 150 mg VO BID Día 1-28

Día 1-3 aumento de la dosis de venetoclax en el ciclo 1

Continuar hasta la progresión de la enfermedad, intolerabilidad o abstinencia

10 Fase 3, etiqueta abierta, aleatorizado. N = 200 (100 por brazo) hasta 55 sitios en los EUA

Duración del estudio ~ 4 años (primer paciente en, hasta el último paciente evaluado)

Duración del estudio de sujetos individuales 24 meses

Criterio de valoración principal: EFS

Criterios de valoración secundarios:

- 15
- índices de respuesta que incluyen CR, Cri, CRh, MLFS y PR
 - tiempo de respuesta, DOR y OS
 - incidencia y gravedad de AE y SAE

Ejemplo 3: Ensayo de fase 3 de mantenimiento con Venetoclax versus mantenimiento con Olutasidenib

20 Este estudio es una investigación aleatorizada, de fase 3, abierta de venetoclax + azacitidina frente a olutasidenib + azacitidina en pacientes que experimentan remisión después del tratamiento con venetoclax.

Los pacientes recién diagnosticados con AML mutante IDH1 recibirán dos ciclos de venetoclax + azacitidina

Los sujetos (240) en remisión después de dos ciclos se aleatorizan en dos cohortes de fase de mantenimiento:

La cohorte 1 (120 sujetos) se trata con olutasidenib + azacitidina

La cohorte 2 (120 sujetos) se trata con venetoclax + azacitidina

5 La fase de mantenimiento es de 28 días/ciclo

La cohorte 1 recibe olutasidenib 150 MG DOS VECES al día los días 1 - 28 y azacitidina 75 mg/m² IV/SC QD días 1 - 7

La cohorte 2 recibe 400 mg de venetoclax por vía oral QD los días 1 - 28 y 75 mg/m² de azacitidina

10 IV/SC QD días 1 - 7

Criterio de valoración principal: supervivencia libre de regresión (RFS)

Criterios de valoración secundarios: tiempo hasta la respuesta, DOR y OS

Tasas de respuesta que incluyen CR, CRi, CRh, MLFS y PR

Incidencia y gravedad de AE y SAE

15 **Ejemplo 3:** Estudio de fase Ib/2 de decitabina y venetoclax en combinación con el inhibidor de IDH1 mutante dirigido olutasidenib

20 Olutasidenib ha demostrado eficacia en el tratamiento de la AML recidivante o refractaria y fue aprobado para el tratamiento de este trastorno en 2022 (de Botton S, Fenaux P, Yee K, *et al.* Olutasidenib (FT-2102) induce remisiones completas duraderas en pacientes con AML recidivante o refractaria con mutación de IDH1. Blood Adv. 2023;7(13):3117-3127 (de Botton). Sin embargo, faltan pruebas de la eficacia de este agente en la terapia de combinación.

25 Se realiza un estudio clínico en adultos con AML o MDS que tienen mutaciones de IDH1. El diseño para este estudio se describe en la figura 1. Este estudio será un ensayo clínico de fase Ib/2 de un solo centro, abierto, no aleatorizado, con el doble objetivo principal de evaluar la seguridad y eficacia de la decitabina/cedazuridina IV u oral en combinación con el inhibidor de BCL2 venetoclax (VEN) y el inhibidor de IDH1 mutante dirigido olutasidenib

para la AML mutada de IDH1.

El número máximo de pacientes tratados en este estudio de investigación será de 78.

Los pacientes continuarán el tratamiento en el estudio hasta la interrupción debido a recaída, toxicidad inaceptable, retiro del consentimiento o progresión de la enfermedad.

- 5 Este será el primer estudio en evaluar la eficacia del régimen triplete del inhibidor de IDH1 olutasidenib en combinación con terapia de hipometilación más venetoclax.

Los objetivos de este estudio son:

- 10 Fase 1b: Determinar la seguridad y tolerabilidad y la dosis recomendada de fase 2 (RP2D) de decitabina (ya sea decitabina/cedazuridina IV u oral (ASTX727, INQOVI®)) y venetoclax en combinación con olutasidenib.

Fase 2: Determinar la tasa de remisión compuesta (CR, CRh y CRi) de decitabina (decitabina/cedazuridina IV u oral (ASTX727, INQOVI®)) y venetoclax en combinación con olutasidenib para pacientes recién diagnosticados (Grupo A) o recidivantes/refractarios (Grupo B) con neoplasia maligna mieloide mutada con IDH1.

- 15 Determinar la duración de la respuesta (DOR), la supervivencia libre de eventos (EFS) y la supervivencia general (OS)

Evaluar la aparición de un estado negativo de enfermedad residual mínima (EMR) mediante citometría de flujo multiparamétrica y evaluación molecular.

Determinar la tasa de respuesta general (CR, CRh, CRi, MLFS y PR).

- 20 Caracterizar los perfiles farmacocinéticos (PK) de venetoclax y olutasidenib en muestras de plasma (fase Ib solamente).

Investigar los perfiles de expresión génica global, los perfiles de metilación del ADN, el perfilado de BH3 y otros posibles marcadores pronósticos para explorar los predictores de la actividad antitumoral y/o la resistencia al tratamiento.

- 25 Los criterios de inclusión deben cumplir con todo lo siguiente:

1. edad de 18 años o más;

2. los sujetos deben tener una mutación documentada del gen IDH1;

3. pacientes con diagnóstico de AML recidivante o refractaria (incluida leucemia bifenotípica o de linaje mixto que incluye un componente mieloide o AML extramedular aislada), MDS de alto riesgo según IPSS-R (Sistema internacional de puntuación pronóstica revisado desarrollado por el Grupo de trabajo internacional para el pronóstico en MDS (IWG-PM)) o IPSS-M (Sistema interno de puntuación pronóstica molecular, un modelo pronóstico clínico-molecular - Ver Bernard *et al.* 2022 NEJM Evid 2022; 1(7)); o

4. Los pacientes con AML recién diagnosticada que no son elegibles o apropiados para la quimioterapia intensiva también son elegibles. (Solo la porción de la Fase 2);

5. Para ser considerados no elegibles para la quimioterapia intensiva, los participantes deben definirse de la siguiente manera: Edad de 75 años o más, o de 18 a 74 años con al menos una de las siguientes comorbilidades:

a) Trastorno cardíaco grave (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva que requiere tratamiento, fracción de eyección inferior o igual al 50% o angina estable crónica).

b) Trastorno pulmonar grave (por ejemplo, inferior o igual al 65% o volumen espiratorio forzado en 1 segundo [FEV1] inferior o igual al 65 %.

c) Aclaramiento de creatinina superior o igual a 30 ml/min a menos de 45 ml/min.

d) Insuficiencia hepática moderada con bilirrubina total >1,5 a <3,0 x límite superior de la normalidad (ULN)

e) Estado funcional ECOG de 2 o 3

f) Cualquier otra comorbilidad que, según el investigador, haga que un paciente sea inapropiado para la quimioterapia intensiva.

6. Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 (a menos que tenga entre 18 y 74 años de edad con AML recién diagnosticada que no sea elegible para quimioterapia intensiva según la "e)" anterior).

7. Función renal adecuada, incluida la creatinina < 1,5, a menos que esté relacionada con la enfermedad o a menos que tenga entre 18 y 74 años de edad con AML recién diagnosticada que no sea elegible para la quimioterapia intensiva según "c)" anterior.

8. Función hepática adecuada (bilirrubina directa < 2 veces el límite superior de la normalidad (ULN), a menos que el aumento se deba a la enfermedad de Gilbert o a la afectación leucémica, y AST y/o ALT < 3 veces el ULN, a menos que se considere debido a la afectación leucémica, en cuyo caso se considerará elegible la bilirrubina directa o AST y/o ALT < 5 veces el ULN, o a menos que tenga entre 18 y 74 años de edad con AML recién diagnosticada que no sea elegible para la quimioterapia intensiva según "d)" anterior).

9. En ausencia de enfermedad rápidamente proliferativa, el intervalo desde el tratamiento previo hasta el momento del inicio será de al menos 14 días para citotóxicos o no citotóxicos (agentes de inmunoterapia), o un intervalo de 5 semividas de la terapia previa. Se permite hidroxiurea y/o citarabina oral (hasta 2 g/m²) para pacientes con enfermedad rápidamente proliferativa antes del inicio de la terapia del estudio, según sea necesario, para obtener un beneficio clínico según lo juzguen los expertos en la técnica. Se permite la terapia intratecal concurrente para la profilaxis del sistema nervioso central (CNS) o la continuación de la terapia para la enfermedad controlada del CNS .

10. Los sujetos masculinos que son sexualmente activos con una mujer en edad fértil (WOCBP) y que no se han sometido a vasectomías deben estar dispuestos a usar un método anticonceptivo de barrera y abstenerse de donar esperma desde el fármaco del estudio inicial hasta 90 días después de la última dosis del fármaco del estudio.

Los criterios de exclusión, no deben tener ninguno de los siguientes: Pacientes con anomalía cariotípica t(15;17) o leucemia promielocítica aguda (AML de clase M3 franco-estadounidense-británica [FAB]).

1. Pacientes con anomalía cariotípica t(15;17) o leucemia promielocítica aguda (AML de clase M3 franco-americana-británica [FAB]).

2. Pacientes con cualquier condición médica clínicamente significativa no controlada concurrente, incluida una infección grave potencialmente mortal o una enfermedad psiquiátrica, que podría poner al paciente en un riesgo inaceptable del tratamiento del estudio.

3. Pacientes con afectación leucémica activa e incontrolada del CNS.

4. Pacientes con estado activo de enfermedad de injerto contra hospedador (EICH) después del trasplante de células madre (se permiten pacientes sin GVHD activa en inmunosupresión supresora crónica y/o fototerapia para la GVHD crónica de la piel).

5. Pacientes con cualquier condición gastrointestinal o metabólica grave que pueda interferir con la absorción de los medicamentos orales del estudio.

6. Infección activa conocida por hepatitis B (VHB) o hepatitis C (VHC) o infección por VIH conocida.

5 7. El sujeto tiene un recuento de glóbulos blancos $> 25 \times 10^9 /l$. (Nota: Se permite que hidroxiurea y citarabina cumplan con este criterio).

8. Mujeres lactantes, mujeres en edad fértil (WOCBP) con prueba de embarazo en orina positiva o mujeres en edad fértil que no están dispuestas a mantener un método anticonceptivo adecuado.

10 **Plan de tratamiento (porción de fase Ib):** Los pacientes con enfermedad recidivante/refractaria solo se inscribirán en cohortes de 3 a partir del nivel de dosis 1. La dosis inicial evaluará las dosis aprobadas de decitabina (o decitabina/cedazuridina oral), venetoclax y olutasidenib.

15 El nivel de dosis 2 evaluará venetoclax a 600 mg diarios, debido a la posible interacción fármaco-fármaco de olutasidenib para reducir la exposición a venetoclax, relacionada con la evidencia in vitro de que olutasidenib funciona como inductor de CYP3A y, por lo tanto, se prevé que conduzca a una disminución considerable del AUC de venetoclax.

Ciclo 1 Aumento de Venetoclax

20 En pacientes con un nivel objetivo de venetoclax de 400 mg diarios, se administrará venetoclax a una dosis de 100 mg (o equivalente) el día 1, 200 mg (o equivalente) el día 2 y 400 mg (o equivalente) el día 3-14 del primer ciclo.

En pacientes con un nivel objetivo de venetoclax de 600 mg diarios, se administrará venetoclax a una dosis de 100 mg (o equivalente) el día 1, 200 mg (o equivalente) el día 2, 400 mg (o equivalente) el día 3 y 600 mg (o equivalente) el día 4-14 del primer ciclo.

25 Durante el aumento de la dosificación de venetoclax del ciclo 1, el monitoreo de laboratorio de TLS (K⁺, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) debe producirse antes de la dosis, 6-8 horas después de la dosis y 24 horas después de la dosis.

La combinación RP2D se seleccionará al final de la porción de Fase Ib con base en un análisis de seguridad y eficacia. Una vez que se haya identificado el RP2D, el estudio pasará

a la parte de la Fase 2.

Plan de tratamiento de fase 2: Los pacientes con enfermedad recidivante/refractaria solo se inscribirán en cohortes de 3 comenzando con el nivel de dosis 1 como se muestra en la Tabla 1. La dosis inicial evaluará las dosis aprobadas de decitabina (o 5 decitabina/cedazuridina oral), venetoclax y olutasidenib.

El nivel de dosis 2 evaluará venetoclax a 600 mg diarios, debido a la posible interacción fármaco-fármaco de olutasidenib para reducir la exposición a venetoclax, relacionada con la evidencia in vitro de que olutasidenib funciona como inductor de CYP3A y, por lo tanto, se prevé que conduzca a una disminución considerable del AUC de venetoclax.

10 La combinación RP2D se seleccionará al final de la porción de Fase Ib en base a un análisis de seguridad y eficacia. Una vez que se haya identificado el RP2D, el estudio pasará a la parte de la Fase 2.

Administración de Terapia Triple:

15 La fase Ib comenzará con el programa de dosificación de terapia triple establecido en la Tabla 1:

Tabla 1: Niveles de dosis de fase Ib

Nivel de dosis	Decitabina IV o Decitabina/cedazuridina oral	Venetoclax	Olutasidenib
2	20 mg/m ² IV en los días 1-5 o 1 tableta (35 mg decitabina y 100 mg cedazuridina) en los días 1-5	600 mg diariamente en los días 1-14	150 mg dos veces al día en los días 1-28 (días 8-28 para el ciclo 1 solamente)
1	20 mg/m ² IV en los días 1-5 o 1 tableta (35 mg decitabina y 100 mg cedazuridina) en los días 1-5	400 mg diariamente en los días 1-14	150 mg dos veces al día en los días 1-28 (días 8-28 para el ciclo 1 solamente)

-1	15 mg/m ² IV en los días 1-5 o 1 tableta (35 mg decitabina y 100 mg cedazuridina) en los días 1-4	400 mg diariamente en los días 1-14	150 mg dos veces al día en los días 1-28 (días 8-28 para el ciclo 1 solamente)
----	--	-------------------------------------	--

Modificaciones de dosis

Inductores e inhibidores de CYP3

Se desaconsejan los inhibidores de CYP3A, pero se permiten con una reducción adecuada de la dosis de venetoclax en todos los puntos de tiempo del estudio de acuerdo con la Información de prescripción de EUA, incluida una reducción de la dosis del 82,5% para posaconazol (es decir, venetoclax 70 mg QD en lugar de 400 mg) y una reducción de la dosis del 75% para otros inhibidores potentes de CYP3A (es decir, venetoclax 100 mg QD en lugar de 400 mg en combinación con voriconazol).

Si se prescribe un inhibidor moderado de CYP3A en el estudio, se requerirá una reducción de la dosis del 50% de venetoclax (es decir, 200 mg en lugar de 400 mg, 300 mg en lugar de 600 mg, etc.).

Síndrome de diferenciación (SD) y/o leucocitosis

Los sujetos tratados con olutasidenib pueden desarrollar signos y síntomas de un síndrome similar a la diferenciación y/o leucocitosis. El síndrome de diferenciación (SD) puede incluir cualquiera de los siguientes: fiebre inexplicable, erupción cutánea, leucocitosis, trombocitosis, hipoxia, dificultad respiratoria, infiltrados pulmonares intersticiales, derrame pleural y/o pericárdico, aumento de peso o deterioro clínico. Ningún signo o síntoma debe considerarse *per se* como diagnóstico de DS. Se recomienda que las medidas profilácticas y terapéuticas que se indican a continuación se lleven a cabo en las primeras manifestaciones de sospecha de síndrome similar a la diferenciación:

Inicio rápido de la hidroxiurea. Disminuya la hidroxiurea solo después de que la leucocitosis mejore o se resuelva.

Si se sospecha o diagnostica DS, suspenda el olutasidenib hasta que los signos y síntomas mejoren

Rápida administración de corticosteroides sistémicos hasta la desaparición de

síntomas y signos, y durante un mínimo de 3 días

Inicio de furosemida si es clínicamente necesario

Inicio rápido de la leucaféresis o administración de citarabina, si es clínicamente necesario, reanudar olutasidenib a 150 mg BID después de la resolución del síndrome de
5 diferenciación.

Si se sospecha una recurrencia de DS, suspenda el tratamiento con olutasidenib e instituya el tratamiento según las pautas anteriores. Después de la resolución de los síntomas, olutasidenib puede reanudarse a una dosis reducida de 150 mg QD durante un mínimo de 7 días, después de lo cual puede aumentarse a 150 mg BID. Una vez que los signos y síntomas
10 se resuelvan y la condición clínica del sujeto mejore, el olutasidenib (si se mantuvo previamente) puede reiniciarse como se describió anteriormente.

Hepatotoxicidad con Olutasidenib

Los sujetos tratados con olutasidenib pueden desarrollar toxicidad hepática. La química sanguínea, incluidas las pruebas de función hepática, debe evaluarse durante la
15 selección, al menos una vez a la semana durante los primeros 2 ciclos, cada 2 semanas durante el tercer ciclo, y luego al menos una vez por ciclo a partir de entonces.

En caso de hepatotoxicidad de grado 3, incluidas las elevaciones de las pruebas de función hepática, mantenga olutasidenib y controle los LFT dos veces por semana hasta que los valores hayan vuelto a la línea de base o a la toxicidad de grado 1. Reinicie olutasidenib a
20 una dosis de 150 mg una vez al día y continúe el monitoreo. El olutasidenib se puede volver a aumentar a 150 mg dos veces al día si la hepatotoxicidad se resuelve hasta el valor basal durante al menos 28 días. Si la hepatotoxicidad de grado 3 recurre a 150 mg una vez al día, se debe interrumpir el tratamiento con olutasidenib.

En caso de hepatotoxicidad de grado 4 o AST o ALT > 3x ULN y bilirrubina total > 2x
25 ULN y fosfatasa alcalina < 2x LSN en ausencia de una explicación alternativa clara, suspender permanentemente olutasidenib.

Modificación de dosis recomendada para otra toxicidad de grado 3 o superior considerada relacionada con el tratamiento con olutasidenib

Interrumpir olutasidenib hasta que la toxicidad se resuelva a Grado 2 o inferior.
30 Reanudar olutasidenib a 150 mg una vez al día (nivel de dosis -1); puede aumentar a 150 mg

dos veces al día (nivel de dosis 1/dosis inicial) si las toxicidades se resuelven a grado 1 o inferior durante al menos 1 semana. Si la toxicidad de grado 3 o superior ocurre a 150 mg una vez al día, suspender olutasidenib

5 Un paciente que ha tenido una reducción de dosis debe volver a escalar su dosis siempre que el paciente haya permanecido libre de toxicidad que requiera ajustes de dosis durante un mes. El aumento se realizará solo en un incremento de nivel de dosis, y no será más frecuente que cada mes.

10 Las interrupciones del tratamiento y las modificaciones de la dosis distintas de las mencionadas anteriormente se pueden considerar después de discutir las con el IP y de documentar adecuadamente la justificación. El ajuste/retraso de la dosis de solo uno de los agentes es permisible si lo más probable es que el investigador considere que la toxicidad está relacionada con uno de los agentes.

Manejo de la mielosupresión

15 La mielosupresión y los eventos adversos relacionados (trombocitopenia, anemia, neutropenia, neutropenia febril) son comunes tanto en pacientes tratados como no tratados con AML. Además, según la experiencia clínica con la inhibición de BCL-2, los pacientes tratados con venetoclax pueden experimentar mayores tasas de neutropenia.

20 Si un paciente logra una respuesta clínica que incluye CR, CRh o MLFS mientras está en estudio y no ha recuperado un ANC > 500/ μ L dentro de los 14 días posteriores a la interrupción del fármaco venetoclax, a menos que se piense que se debe a la enfermedad subyacente, la dosificación de venetoclax puede interrumpirse aún más hasta la recuperación del ANC a > 500/ μ L. Adicionalmente, se puede administrar GCSF si es lo mejor para el paciente.

25 Las reducciones de dosis recomendadas de ASTX727/INQOVI para la mielosupresión son una primera reducción de dosis de la administración de 1 tableta oral para una duración de dosis reducida de los días 1 a 4, una segunda reducción de dosis de la administración de 1 tableta oral para una duración de dosis reducida de los días 1 a 3 y una tercera reducción de dosis de la administración de 1 tableta oral en los días 1, 3 y 5 de un ciclo determinado.

30 Las modificaciones de dosis recomendadas para los AE relacionados con la decitabina comprenden una primera reducción de dosis de decitabina administrada a 15 mg/m² IV los días 1-5, una segunda reducción de dosis de decitabina administrada a 15 mg/m² IV los días

1-4 y una tercera reducción de dosis de decitabina administrada a 15 mg/m² IV los días 1-3.

Las modificaciones de dosis recomendadas para los AE relacionados con venetoclax, para pacientes que comienzan con 400 mg de venetoclax, comprenden una primera reducción de dosis (DL-1) de 400 mg durante 10 días y una segunda reducción de dosis (DL-2) de 400 mg durante 7 días, de un ciclo dado.

Las modificaciones de dosis recomendadas para los AE relacionados con venetoclax, para pacientes que comienzan con 600 mg de venetoclax, comprenden una primera reducción de dosis (DL-1) de 600 mg durante 10 días y una segunda reducción de dosis (DL-2) de 600 mg durante 7 días, de un ciclo dado.

Se puede considerar una reducción de 2 niveles de dosis a la vez si el médico tratante consideró que la toxicidad era grave y amenazaba la vida, y/o si es lo mejor para el paciente.

Las modificaciones de dosis adicionales o alternativas son aceptables cuando se considera que son en el mejor interés del paciente, después de una discusión por parte del investigador y el PI y con la documentación apropiada.

Pautas generales para la medicación concomitante y la atención de apoyo

Las medidas de atención de apoyo, incluidos los productos sanguíneos, la profilaxis de infecciones y los factores de crecimiento, deben administrarse de acuerdo con las pautas institucionales y departamentales.

Se permite la quimioterapia intratecal concomitante para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad extramedular.

Se permitirán agentes de investigación o estudios de atención de apoyo (incluso si están bajo un IND) que no están diseñados para el tratamiento de la leucemia *per se* (por ejemplo, profilaxis o terapia antiinfecciosa).

Debido a que existe la posibilidad de interacción de venetoclax con otros medicamentos administrados concomitantemente, el formulario de informe de caso debe capturar el uso simultáneo de todos los demás medicamentos, medicamentos de venta libre o terapias alternativas. Se debe alertar al investigador principal si el paciente está tomando cualquier agente que se sepa que afecta o con potencial de interacciones farmacológicas. El equipo de estudio debe consultar una referencia médica actualizada con frecuencia para obtener una lista de medicamentos que se deben evitar o minimizar su uso.

Duración de terapia

Todos los sujetos deben completar una visita de selección, visitas del día 1 para cada nuevo ciclo, visita del día 15 del ciclo 1 y una visita de fin de tratamiento.

5 El tratamiento continuará hasta la interrupción debido a recaída, toxicidad inaceptable, retiro del consentimiento o progresión de la enfermedad. Las razones para la interrupción del tratamiento del estudio incluyen:

enfermedad progresiva clínicamente significativa en cualquier momento, o

posibilidad de someterse a un trasplante alogénico de células madre

enfermedad intercurrente que impida la administración adicional del tratamiento, o

10 eventos adversos inaceptables, o

decisión del paciente de retirarse del estudio, o

cambios generales o específicos en la condición del paciente que hacen que el paciente sea inaceptable para un tratamiento adicional a juicio del investigador

15 Los pacientes pueden permanecer en el estudio mientras el paciente continúe demostrando un beneficio clínico y sin toxicidad excesiva (es decir, sin toxicidad clínicamente significativa relacionada con el fármaco del estudio de grado > 3).

Se permiten modificaciones e interrupciones de la dosis según sea necesario para el beneficio clínico del paciente. Si los efectos secundarios o la toxicidad están relacionados con un solo fármaco del estudio; los pacientes pueden continuar con la modificación de la dosis y/o la interrupción de ese agente y continuar el tratamiento con los agentes del estudio restantes, si en la evaluación del investigador el paciente continúa demostrando un beneficio clínico y se cumplen todos los criterios especificados en el protocolo para la continuación del tratamiento del estudio. Todas las modificaciones de dosis deben discutirse con el PI y documentarse claramente en la historia clínica. El tratamiento puede mantenerse el tiempo que sea clínicamente necesario para la resolución, después de discutirlo con el PI.

20

25

Para pacientes con toxicidades clínicamente significativas relacionadas con el fármaco de estudio, se aplican las siguientes reglas de ajuste de dosis:

Para toxicidades no hematológicas de grado 0-2, no se requiere reducción de dosis.

Para las toxicidades de grado 2 que son persistentes y/o intolerables (por ejemplo, estomatitis), los pacientes pueden tener una interrupción del tratamiento o una reducción de la dosis al siguiente nivel de dosis más bajo.

- 5 Para la toxicidad no hematológica clínicamente significativa de Grado 3-4, mantener hasta la recuperación a Grado 0-1, o al valor inicial si es de Grado 2 al ingresar al estudio. La dosis debe reducirse a -1 nivel de dosis, si corresponde.

Se seguirá evaluando la supervivencia de todos los pacientes que abandonaron el tratamiento del estudio por cualquier motivo que no sea la retirada del consentimiento para el tratamiento y el seguimiento. Las razones para la interrupción del estudio incluyen:

- 10 Progresión de la enfermedad

Enfermedad intercurrente que impide la administración posterior del tratamiento

Acontecimientos adversos inaceptables

El paciente decide retirarse del estudio

- 15 Los cambios generales o específicos en la condición del paciente hacen que el paciente sea inaceptable para un tratamiento adicional a juicio del investigador

Progresión clínica

Incumplimiento del paciente

- 20 Embarazo (se debe indicar a todas las mujeres en edad fértil que se comuniquen con el investigador de inmediato si sospechan que podrían estar embarazadas (por ejemplo, falta o período menstrual tardío) en cualquier momento durante la participación en el estudio).

Finalización del estudio por parte del patrocinador ind/ide

El fabricante del medicamento ya no puede proporcionar el agente del estudio

- 25 Las razones para la interrupción de la terapia de protocolo, las razones para la retirada del estudio y las fechas correspondientes deben documentarse en el Formulario de Informe de Caso (CRF).

Duración del seguimiento

Se realizará un seguimiento de los pacientes para obtener información sobre la supervivencia (es decir, la fecha y la causa de la muerte) a través de llamadas telefónicas y/o visitas clínicas a intervalos de 3 meses durante un período de 3 años después de que el último sujeto se haya inscrito en el estudio.

- 5 Los pacientes retirados del estudio por eventos adversos inaceptables serán seguidos hasta la resolución o estabilización del evento adverso.

Evaluaciones y procedimientos del estudio

Examen

- 10 Las siguientes actividades (historial médico completo, examen físico, estado funcional, documentación de la enfermedad medible, CBC con diferencial, medidas de creatinina, bilirrubina total, ALT y/o AST, prueba de embarazo, aspirado y/o biopsia de médula ósea y correlativos en la médula ósea) se realizarán dentro de los 14 días anteriores a la administración del fármaco del estudio y durante la selección, estadificación y análisis.

- 15 Se realizará un examen físico completo y la documentación de los medicamentos concomitantes el día 1 de cada ciclo (+/- 7 días).

El CBC con diferencial, creatinina, bilirrubina total, ALT o AST se realizará al menos una vez por semana (+/- 4 días) durante los primeros 2 ciclos, luego cada 2 semanas para el ciclo 3 y luego cada 2-4 semanas en ciclos posteriores.

- 20 Se debe realizar una prueba de embarazo en orina o plasma en mujeres en edad fértil 72 horas antes del inicio de la terapia de protocolo.

- 25 La aspiración y/o biopsia de médula ósea debe realizarse dentro de los 28 días (+/- 7 días) posteriores al inicio de la terapia; luego después del ciclo 3, después del ciclo 5, cada 3 ciclos a partir de entonces y al final del estudio. La citogenética y la anotación molecular se pueden utilizar a partir de análisis previos de médula ósea si estos no se informaron en el cribado de médula ósea. Consulte la sección 8.3 para ver los estudios que se completarán en muestras de médula ósea.

- 30 Los estudios correlativos se recolectarán en sangre periférica el Día 1 (antes de la dosificación), entre los días 21 a 28 en el ciclo 1 y al final del ciclo 3 y el ciclo 5. Posteriormente, se obtendrá sangre periférica en la progresión si es posible. Todas estas pruebas pueden durar +/- 5 días.

Los estudios correlativos se recolectarán en la médula ósea al inicio del estudio (antes de la dosificación), el día 28 (+/-7 días), al final del ciclo 3 y el ciclo 5, y en la progresión.

5 Las visitas de EOS (30 días después de la última dosis) incluyen un examen físico, CBC con diferencial y plaquetas y un perfil químico limitado (bilirrubina total, creatinina sérica, AST o ALT). Se puede realizar una aspiración de médula ósea si la falta de respuesta o la enfermedad progresiva no se pueden diagnosticar inequívocamente a partir de sangre periférica.

10 En ciclos posteriores, la médula ósea (aspiración y/o biopsia) se realizará cada 3 ciclos a discreción del médico tratante. Consulte la sección 8.3 para ver los estudios que se completarán en muestras de médula ósea.

El monitoreo de laboratorio de TLS (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) se debe producir antes de la dosis, 6-8 horas después de la dosis y 24 horas después de la dosis durante el ciclo 1 (los laboratorios de AM para pacientes hospitalizados pueden sustituir a los laboratorios de 24 horas después de la dosis)

15 Solo porción de fase Ib: Para la evaluación de las concentraciones plasmáticas de venetoclax y olutasidenib, se obtendrán muestras de sangre el día 7 del ciclo 1, el día 15 del ciclo 1, el día 7 del ciclo 2 y el día 15 del ciclo 2. Consulte la Sección 6.3.

Se realizarán los mismos procedimientos de selección tanto para la Fase Ib como para la Fase 2.

20 Ciclo 1 día -1

Para mitigar el riesgo de TLS, los sujetos deben recibir profilaxis de lisis tumoral, incluida la hidratación (oral y/o intravenosa) y el tratamiento con un agente reductor de ácido úrico (alopurinol, rasburicasa) según las pautas institucionales antes y durante el período de aumento de venetoclax del Ciclo 1.

25 Ciclo 1 Aumento de Venetoclax

30 Venetoclax se administrará a una dosis de 100 mg (o equivalente) el día 1, 200 mg (o equivalente) el día 2 y 400 mg (o equivalente) el día 3-14 del primer ciclo. Para los pacientes destinados a alcanzar un nivel de venetoclax de 600 mg diarios, se administrará venetoclax a una dosis de 100 mg (o equivalente) el día 1, 200 mg (o equivalente) el día 2, 400 mg (o equivalente) el día 3 y 600 mg (o equivalente) el día 4-14 del primer ciclo.

Durante el aumento de la dosificación de venetoclax del ciclo 1, el monitoreo de laboratorio de TLS (K+, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) se debe producir antes de la dosis, 6-8 horas después de la dosis y 24 horas después de la dosis (los laboratorios de AM para pacientes hospitalizados pueden sustituir a los laboratorios de 24 horas después de la dosis).

Programa de tratamiento

Todos los sujetos deben completar una visita de selección, visitas del día 1 del ciclo 1, del día 1 para cada nuevo ciclo y una visita de fin de tratamiento.

Aspiración y/o biopsia de médula ósea el día 28 (+/- 7 días); si no hay evidencia morfológica de leucemia, la médula ósea debe repetirse 2 semanas (+/- 7 días) en ausencia de recuperación del recuento. El aspirado y/o biopsia de médula ósea también se realizará después del ciclo 3 y el ciclo 5; el aspirado y/o biopsia de médula ósea posterior será cada 3 ciclos o según lo indicado clínicamente. No es necesaria la médula ósea en el estudio si la falta de respuesta o la enfermedad progresiva se pueden diagnosticar inequívocamente a partir de análisis de sangre periférica.

Se debe realizar una citogenética si se produce una anomalía antes de la terapia, en cualquier momento que se realice un examen de médula ósea. Las pruebas moleculares, incluido el análisis de IDH1, deben realizarse dependiendo de las pruebas positivas previas al estudio (mutaciones específicas, secuenciación del genoma completo) y deben seguirse cada vez que se realice un examen de médula ósea.

La citometría de flujo multiparamétrica para detectar la presencia de inmunofenotipo asociado a leucemia (enfermedad residual mínima) debe realizarse cada vez que se realice un examen de médula ósea de remisión.

Olutasidenib es un medicamento continuo dos veces al día. En ausencia de toxicidad, si la duración del ciclo se prolonga más allá de 28 días, el tratamiento con olutasidenib debe continuar.

Después de completar 12 ciclos de terapia, los pacientes deben regresar al menos una vez cada 3 meses a MDACC. Las visitas mensuales virtuales con su médico MDACC se pueden realizar en el ínterin, con el suministro de investigación enviado directamente al paciente después de cada visita virtual.

Recogida de muestras PK

Solo porción de fase Ib: Para la evaluación de las concentraciones plasmáticas de venetoclax y olutasidenib, se obtendrán muestras de sangre en los siguientes puntos de tiempo en referencia a la administración de la dosis de venetoclax: predosis (Tiempo 0 o dentro de los 90 minutos antes de la dosificación), 2 horas (± 5 min), 4 horas (± 5 min), 6 horas (± 15 min), 8 horas (± 30 min), 24 horas (± 30 min), que se recolectarán en los siguientes días: CID7/ciclo 1 día 7 (antes del inicio de olutasidenib), CID15/ciclo 1 día 15, C2/D7/ciclo 2 día 7 y C2D15/ciclo 2 día 15. Los días de estudio reales pueden cambiar siempre que se cumplan los siguientes criterios:

- 10 a. El muestreo en serie C1D7 PK está destinado a extraerse el día antes de comenzar con olutasidenib y después de al menos 3 días consecutivos de que la dosis de venetoclax se mantenga en el mismo nivel de dosis (es decir, después de la fase de aumento)
- b. Las muestras previas a la dosis de C1D15 y C2D15 están destinadas a extraerse 24 horas después de la última dosis de venetoclax en cada ciclo.
- 15 c. El muestreo en serie C2D7 PK está destinado a ser extraído después de al menos 7 días consecutivos de dosificación de olutasidenib y venetoclax.

Análisis de seguridad primario:

La incidencia general y la gravedad de todos los eventos adversos utilizando los Criterios Comunes de Toxicidad v 5.0.

- 20 Un evento adverso es cualquier acontecimiento médico adverso que pueda presentarse durante el tratamiento con un producto farmacéutico, pero que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento.

- 25 La reacción adversa a un fármaco es una respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada y que se produce a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de la enfermedad o para la modificación de la función fisiológica.

Análisis de biomarcadores exploratorios:

Se obtendrán muestras de sangre periférica y aspirado de médula ósea en los puntos de tiempo especificados por el estudio. Los ensayos de biomarcadores pueden incluir, pero

no se limitan a, los siguientes:

1. Panel de mutaciones de leucemia: Como estándar de atención, todos los pacientes con AML en MDACC se evalúan para determinar el cariotipo y el perfil de mutación molecular utilizando una plataforma de secuenciación génica de próxima generación certificada por CLIA. Los efectos de la combinación se compararán no solo con los resultados históricos en grupos de pacientes emparejados, sino también a nivel molecular y celular mediante la correlación con el cariotipo y el perfil de mutación molecular. El panel de mutación de leucemia se realizará en el aspirado de BM de selección y el aspirado de BM de progresión/recaída. Se almacenará una alícuota de ADN para un análisis adicional de las mutaciones del ADN en los pacientes que respondan.

2. Evaluación mínima de la enfermedad residual por citometría de flujo: Como estándar de atención, todos los aspirados de BM de remisión se evaluarán para MRD mediante citometría de flujo multicolor multiparámetro de 17 colores validada.

3. Firmas de expresión génica por secuenciación de ARN y/o RT-PCR: Esto se realizará en el aspirado de BM en la muestra de BM de selección.

4. Farmacocinética: Las concentraciones plasmáticas y los parámetros PK de olutasidenib y venetoclax se tabularán para cada sujeto, visita y nivel de dosis, y se calcularán estadísticas resumidas para cada tiempo de muestreo y cada parámetro. Los parámetros farmacocinéticos se estimarán utilizando métodos no compartimentales.

Análisis primario de eficacia: La actividad clínica se evalúa con base en de los criterios de respuesta revisados del IWG para la AML. El criterio de valoración principal es la tasa de remisión compuesta (CRc), definida como la proporción de pacientes que tuvieron CR (remisión completa), CRh (remisión completa con recuperación hematológica incompleta) y/o CRi (remisión completa con recuperación de recuento incompleta), dentro de los 5 ciclos posteriores al inicio del tratamiento entre pacientes adultos con AML.

CR: Recuento absoluto de neutrófilos $> 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas $> 10^5/\mu\text{L}$, independencia de transfusión de glóbulos rojos, ausencia de enfermedad extramedular y médula ósea con $< 5\%$ de blastos.

CRi: Médula ósea con $< 5\%$ de blastos, con neutrófilos periféricos de $< 1000/\mu\text{L}$ O plaquetas $< 100.000/\mu\text{L}$.

CRh: Médula ósea con <5% de blastos, con neutrófilos periféricos > 500/ μ L Y plaquetas > 50.000/ μ L.

PR: Todos los valores hematológicos para una RC, pero con una disminución de al menos el 50% en el porcentaje de blastos, del 5% al 25%, en el aspirado de médula ósea.

- 5 HR: Mejora de los parámetros hematológicos que no cumplen los criterios de PR (es decir, independencia transfusional y /o disminución de la incidencia de neutropenia febril y hospitalizaciones relacionadas).

MLFS Médula ósea con < 5% de blastos, ausencia de enfermedad extramedular, no se requiere recuperación hematológica.

- 10 Se realizarán análisis de la tasa de respuesta general (ORR) según lo definido por CR + CRh + CRi + PR + MLFS, así como la tasa de CR, la tasa de CR/CRi, la tasa de CR/CRh para los sujetos inscritos, y la evaluación de la respuesta de laboratorio se realizará +/- 10 días a partir de las evaluaciones de médula ósea. También se realizará la profundidad de remisión, tal como con los análisis exploratorios de la negatividad de MRD mediante citometría de flujo y/o análisis molecular concomitante.
- 15

- Para cada sujeto, se calculará la respuesta a la terapia, duración de respuesta, supervivencia libre de eventos y supervivencia general. La duración de la respuesta se define como el número de días desde la fecha de la respuesta inicial hasta la fecha de la primera progresión/recaída o muerte documentada de la enfermedad, lo que suceda primero. La supervivencia libre de eventos se define como el número de días desde la fecha de inicio del tratamiento (es decir, C ID 1) hasta la fecha de fracaso, recaída o muerte documentada del tratamiento por cualquier causa, lo que suceda primero, y se calculará para todos los pacientes. En el caso de que no se documente la progresión de la enfermedad ni la muerte antes de la finalización del estudio, el corte del análisis o el inicio de la terapia anticancerígena de confusión, estos criterios de valoración se censurarán en la fecha de la última fecha de evaluación del tumor.
- 20
- 25

- Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, es fácilmente evidente para los expertos en la técnica a la luz de las enseñanzas de esta invención que se pueden hacer ciertos cambios y modificaciones a la misma sin apartarse del espíritu o alcance de las reivindicaciones adjuntas.
- 30

Por consiguiente, lo anterior simplemente ilustra los principios de la invención. Se apreciará que los expertos en la técnica podrán idear diversas disposiciones que, aunque no se describen o muestran explícitamente en la presente, incorporan los principios de la invención y están incluidas dentro de su espíritu y alcance. Además, todos los ejemplos y el lenguaje condicional mencionados en la presente pretenden principalmente ayudar al lector a comprender los principios de la invención y los conceptos aportados por los inventores para promover la técnica, y deben interpretarse sin limitación a dichos ejemplos y condiciones específicamente mencionados. Además, todas las afirmaciones en la presente que mencionan principios, aspectos y modalidades de la invención, así como ejemplos específicos de la misma, pretenden abarcar tanto equivalentes estructurales como funcionales de la misma. Adicionalmente, se pretende que dichos equivalentes incluyan tanto equivalentes conocidos actualmente como equivalentes desarrollados en el futuro, es decir, cualquier elemento desarrollado que realice la misma función, independientemente de la estructura. Además, nada de lo divulgado en la presente pretende estar dedicado al público, independientemente de si dicha divulgación se menciona explícitamente en las reivindicaciones.

Por lo tanto, el alcance de la presente invención no pretende limitarse a las modalidades ejemplares mostradas y descritas en la presente. Más bien, el alcance y el espíritu de la presente invención se materializan en las reivindicaciones adjuntas. En las reivindicaciones, 35 U.S.C. § 112(f) se define expresamente como invocada para una limitación en la reivindicación solo cuando la frase exacta "significa para" o la frase exacta "paso para" se menciona al comienzo de esta limitación en la reivindicación; si esta frase exacta no se usa en una limitación en la reivindicación, entonces 35 U.S.C. § 112 (f) no se invoca.