

COMBINACIÓN DE PRALATREXATO Y COP PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS T PERIFÉRICAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica la prioridad y los beneficios de la solicitud US N.º 63/525,585, presentada el 7 de julio de 2023, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El linfoma es un grupo de tumores sanguíneos y linfáticos que se desarrollan a partir de los linfocitos (un tipo de glóbulo blanco). El término “linfomas” se refiere a una variedad de estados patológicos, entre los que se incluyen el linfoma no Hodgkin (LNH): linfoma difuso de células B grandes (LDGCB): linfoma folicular (LF): enfermedad de Hodgkin; linfoma de Burkitt; linfoma cutáneo de células T; linfoma primario del sistema nervioso central y metástasis linfomatosas. En la mayoría de los casos, el linfoma se caracteriza por la presencia de células B cancerosas. Sin embargo, en el linfoma periférico de células T (PTCL), la enfermedad se caracteriza por la presencia de linfocitos T cancerosos.

Los enfoques terapéuticos para el PTCL son similares a los del linfoma difuso de células B grandes, aunque la mayoría de los PTCL tienen un pronóstico inferior en comparación con sus homólogos de células B. La quimioterapia combinada con CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina [doxorubicina], oncovina [vincristina] y prednisona) es el tratamiento de primera línea más utilizado y se considera la “terapia estándar”, a pesar de su eficacia limitada. Dada esta eficacia limitada, se necesitan urgentemente métodos mejorados de tratamiento para el PTCL.

Andrei R. Shustov et al. (Blood (2016) 128 (22): 5355), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad, revela que el pralatrexato fue el primer fármaco aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con PTCL recidivante o refractario (PTCL R/R). El pralatrexato se administra por vía intravenosa (IV) en una dosis de 30 mg/m² semanales durante 6 semanas de un ciclo de tratamiento de 7 semanas. Dado que el pralatrexato y cada uno de los componentes del régimen CHOP se dirigen a diferentes aspectos del crecimiento y la proliferación de las células tumorales, existe la posibilidad de un efecto antitumoral sinérgico y toxicidades aditivas limitadas.

Andrei R. Shustov et al. (Blood (2017) 130 (Suplemento 1): 818), que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad, describe un estudio de fase I de escalada de dosis

de pralatrexato en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP). En la parte 1 de este estudio de escalada de dosis 3+3, se administró pralatrexato a 10, 15, 20 25 o 30 mg/m² en una inyección intravenosa los días 1 y 8 de un régimen CHOP estándar de 21 días (ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² [máximo 2 mg] el día 1 y prednisona oral 100 mg los días 1–5). En la parte 2 del estudio, los pacientes fueron tratados con la dosis máxima tolerada (MTD) de pralatrexato establecida en la parte 1, junto con CHOP estándar. En ambas partes del estudio, los pacientes fueron tratados con hasta 6 ciclos de terapia, o hasta que se produjera toxicidad o progresión de la enfermedad.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente divulgación proporciona composiciones y métodos para tratar el linfoma periférico de células T que incluyen una combinación de pralatrexato, ciclofosfamida, vincristina y prednisona.

De acuerdo con la presente divulgación, el linfoma no Hodgkin de células T se trata utilizando una combinación de pralatrexato y COP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona). Así, de acuerdo con un aspecto de la divulgación, se proporciona un método para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de células T que comprende la administración a un paciente que padece linfoma de una cantidad terapéuticamente eficaz de pralatrexato y una combinación de COP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona).

Se proporcionan métodos para tratar el linfoma periférico de células T (PTCL) que pueden comprender la administración a un sujeto que lo necesite de una combinación que comprende ciclofosfamida, vincristina, prednisona y pralatrexato, en donde la combinación no comprende doxorubicina. En algunas formas de realización, la combinación consiste en ciclofosfamida, vincristina, prednisona y pralatrexato. En diversas implementaciones, la administración se produce en un ciclo de tres semanas que comprende opcionalmente una pausa en la medicación (por ejemplo, un período de tiempo durante el ciclo en donde no se administran medicamentos o se administran medicamentos diferentes). En diversas implementaciones, la ciclofosfamida, la vincristina, la prednisona y el pralatrexato se administran de forma independiente diariamente, semanalmente o una vez cada dos semanas durante un máximo de dos semanas del ciclo de tres semanas, de modo que el ciclo de tres semanas contiene una pausa en la medicación de una semana de duración. En algunas formas de realización, el ciclo de tres semanas se repite entre 1 y 10 veces como mínimo. Por ejemplo, el ciclo de tres semanas se repite una, dos, tres, cuatro, cinco, seis,

siete, ocho, nueve o diez veces. En algunas formas de realización, el pralatrexato se administra los días 1 y 8 de un ciclo de tratamiento. En ciertos aspectos, la ciclofosfamida y/o la vinicristina y/o la prednisona se administran diariamente durante un período de tiempo dentro del ciclo de tratamiento. En algunas formas de realización, la ciclofosfamida y/o la vinicristina y/o la prednisona se administran diariamente durante los días 1–15 o durante los días 1–10, o durante los días 1–8, o durante los días 1–6, o durante los días 1–5, o durante los días 1–4, o durante los días 1–3 del ciclo de tratamiento.

El método puede comprender un ciclo de tratamiento de 21 días, en donde el ciclo de tratamiento comprende:

- a) administrar pralatrexato en una dosis de al menos unos 10 mg/nr por vía intravenosa el día 1 y el día 8;
- b) administrar ciclofosfamida en una dosis de al menos unos 700 mg/m² por vía intravenosa y vincristina en una dosis de al menos unos 1 mg/m² por vía intravenosa, el día 1,
en donde la ciclofosfamida y/o la vinicristina se administran de forma independiente, opcionalmente, después o concomitantemente con la administración de pralatrexato el día 1; y
- c) administrar prednisona en una dosis de al menos unos 50 mg por vía oral cada uno de los días 1 a 5, en donde la prednisona se administra opcionalmente el día 1 después de la administración de pralatrexato.

En determinadas formas de realización, el ciclo de 21 días se repite entre 1 y 6 veces. En ciertos aspectos, el ciclo de tratamiento comprende al menos uno de los siguientes:

- a) administrar pralatrexato en una dosis de entre 20 y 30 mg/m² por vía intravenosa el día 1 y el día 8;
- b1) administrar ciclofosfamida en una dosis de entre aproximadamente 700 mg/m² y aproximadamente 800 mg/m² el día 1;
- b2) administrar ciclofosfamida en una dosis de aproximadamente 750 mg/m² por vía intravenosa el día 1;
- b3) administrar vincristina en una dosis de entre aproximadamente 1 mg/m² y aproximadamente 2 mg/m² por vía intravenosa el día 1;
- b4) administrar vincristina en una dosis de entre aproximadamente 1,2 mg/m² y aproximadamente 1,6 mg/m² por vía intravenosa el día 1;
- b5) administrar vinicristina en una dosis de aproximadamente 1,4 mg/m² por vía intravenosa el día 1;

- c1) administrar prednisona en una dosis de entre aproximadamente 50 mg y 150 mg el día 1 tras la administración de pralatrexato;
- c2) administrar prednisona en una dosis de entre aproximadamente 80 mg y aproximadamente 120 mg el día 1 tras la administración de pralatrexato, y
- c3) administrar prednisona en una dosis de aproximadamente 100 mg por vía oral el día 1 tras la administración de pralatrexato.

También se proporcionan kits que pueden contener pralatrexato, ciclofosfamida, vincristina y prednisona, en los que dicho kit no contiene doxorubicina. En algunas formas de realización, el pralatrexato se formula por separado de la ciclofosfamida, la vincristina y la prednisona. En ciertas implementaciones, el kit puede comprender una primera composición farmacéutica que comprende entre 20 y 30 mg/nr de pralatrexato y un primer excipiente farmacéuticamente aceptable y/o una segunda composición farmacéutica que comprende entre 500 y 1000 mg/m² de ciclofosfamida y un segundo excipiente farmacéuticamente aceptable, y/o una tercera composición farmacéutica que comprende entre 1 y 3 mg/nr de vincristina y un tercer excipiente farmacéuticamente aceptable, y/o una cuarta composición farmacéutica que comprende entre 50 y 150 mg de prednisona y un cuarto excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertos aspectos, al menos dos de la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica, la tercera composición farmacéutica y la cuarta composición farmacéutica son la misma composición farmacéutica. En algunas formas de realización, la primera composición farmacéutica es una composición intravenosa. En algunas formas de realización, la segunda composición farmacéutica es una composición intravenosa. En diversas implementaciones, la tercera composición farmacéutica es una composición intravenosa. En algunas formas de realización, la cuarta composición farmacéutica es una composición oral. En diversas implementaciones, la segunda composición comprende entre 700 y 800 mg/nr de ciclofosfamida. En ciertos aspectos, la segunda composición comprende alrededor de 750 mg/nr de ciclofosfamida. En algunas formas de realización, la tercera composición comprende entre 1 y 2 mg/nr de vincristina. En ciertas implementaciones, la tercera composición comprende aproximadamente 1,2–1,6 mg/nr de vinorelina. En algunas formas de realización, la tercera composición comprende aproximadamente 1,4 mg/nr de vinorelina. En algunas formas de realización, la cuarta composición comprende aproximadamente 75–125 mg de prednisona. En varios aspectos, la cuarta composición comprende aproximadamente 100 mg de prednisona.

Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el significado comúnmente entendido por una persona experta en la materia a la que pertenece la presente invención. Las siguientes referencias proporcionan a un experto una definición general de muchos de los términos utilizados en la presente invención: Singleton et al. Diccionario de microbiología y biología molecular (2.^a ed. 1994): Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (Walker ed. 1988): The Glossary of Genetics. 5.^a ed. R. Rieger et al. (eds.). Springer Verlag (1991): y Hale & Marham. The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Todos ellos se incorporan aquí como referencia en su totalidad. Tal como se utilizan en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados que se les atribuyen a continuación, salvo que se especifique lo contrario.

Por “mejorar” se entiende disminuir, suprimir, atenuar, reducir, detener o estabilizar el desarrollo o la progresión de una enfermedad.

Por “terapia combinada” se entiende la administración de dos o más agentes terapéuticos de forma coordinada, lo que incluye, pero sin limitación, la administración simultánea. Concretamente, la terapia combinada abarca tanto la coadministración (por ejemplo, la administración de una coformulación o la administración simultánea de composiciones terapéuticas separadas) como la administración secuencial o sucesiva, siempre que la administración de un agente terapéutico esté condicionada de alguna manera a la administración de otro agente terapéutico. Por ejemplo, un agente terapéutico puede administrarse solo después de que se haya administrado otro agente terapéutico diferente y se le haya permitido actuar durante un período de tiempo prescrito.

En esta divulgación, “comprende”, “que comprende”, “que contiene” y “que tiene”, y términos similares, pueden tener el significado que se les atribuye en la ley de patentes de los EE. UU. y pueden significar “incluye”, “que incluye” y términos similares: “que consiste esencialmente en” o “consiste esencialmente en” tienen igualmente el significado que se les atribuye en la ley de patentes de los EE. UU. y el término es abierto, lo que permite la presencia de más de lo que se recita, siempre que las características básicas o novedosas de lo que se recita no se vean alteradas por la presencia de más de lo que se recita, pero excluye las formas de realización de la técnica anterior.

Por “disminución” se entiende una reducción de al menos un 5 % con respecto a un nivel de referencia. Una disminución puede ser del 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 % o 50 %, o incluso del 75 %, 85 %, 95 % o más, y cualquier porcentaje intermedio. La palabra “disminución” no

aparece en el texto.

Por “enfermedad” se entiende cualquier afección o trastorno que dañe o interfiera con el funcionamiento normal de una célula, tejido u órgano. En algunas formas de realización, la enfermedad es un linfoma de células T (por ejemplo, linfomas linfoblásticos, leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia agresiva de células NK, linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide/síndrome de Sezary), linfoma anaplásico de células grandes, tipo de células T, linfoma de células T de tipo enteropatía, leucemia/linfoma de células T en adultos, incluidos los asociados con el HTLV-1, y linfoma angioinmunoblástico de células T y linfoma panniculítico subcutáneo de células T, linfomas periféricos de células T).

Por “cantidad eficaz” se entiende la cantidad de un agente terapéutico necesaria para mejorar los síntomas de una enfermedad en comparación con un paciente no tratado. Los agentes terapéuticos descritos en el presente documento incluyen ciclofosfamida, vincristina, prednisona y pralatrexato. La cantidad eficaz de compuesto(s) activo(s) utilizada para poner en práctica la presente invención para el tratamiento terapéutico de una enfermedad varía en función de la forma de administración, la edad, el peso corporal y el estado de salud general del sujeto. En última instancia, el médico o veterinario responsable decidirá la cantidad y la pauta posológica adecuadas. Dicha cantidad se denomina cantidad “eficaz”.

Por “referencia” se entiende una condición estándar o de control. En algunas formas de realización, los efectos de una terapia combinada sobre una enfermedad, como el PTCL, descritos en el presente documento se comparan con los efectos de una terapia convencional (por ejemplo, CHOP) o con los efectos de una enfermedad en ausencia de terapia.

Por “sujeto” se entiende un mamífero, incluyendo, pero sin limitación, un mamífero humano o no humano, como un bovino, equino, canino, ovino o felino.

Los rangos proporcionados en el presente documento se entienden como una abreviatura de todos los valores dentro del rango. Por ejemplo, se entiende que un rango de 1 a 50 incluye cualquier número, combinación de números o subrango del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos “tratar”, “tratamiento” y similares se refieren a la reducción o mejora de un trastorno y/o los síntomas asociados al mismo. Cabe señalar que, aunque no se descarta, el tratamiento de un trastorno o afección no requiere que el trastorno, la afección o los síntomas asociados al mismo se eliminen por

completo.

A menos que se indique específicamente o resulte obvio por el contexto, tal como se utiliza en el presente documento, el término “o” se entiende como inclusivo. A menos que se indique específicamente o resulte obvio por el contexto, tal como se utilizan en el presente documento, los términos “un”, “una”, “el” y “la” se entienden como singulares o plurales.

Por “linfoma de células T” se entiende una neoplasia caracterizada por la presencia de células T cancerosas en un sujeto. Los linfomas de células T abarcan una variedad de afecciones, entre las que se incluyen, sin limitarse a ellas:

- (a) Linfomas linfoblásticos en los que la malignidad se produce en progenitores linfoides primitivos del timo:
- (b) neoplasias de células T maduras o periféricas, incluida la leucemia prolinfocítica de células T. Leucemia linfocítica granular de células T, leucemia agresiva de células NK, linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide/síndrome de Sezary), linfoma anaplásico de células grandes, tipo de células T, linfoma de células T de tipo enteropatía, leucemia/linfoma de células T en adultos, incluidos los asociados con el HTLV-1, y linfoma angioinmunoblástico de células T y linfoma panniculítico subcutáneo de células T; y
- (c) linfomas de células T periféricos (PTCL) que inicialmente afectan a la paracorteza de un ganglio linfático y nunca crecen hasta alcanzar un patrón folicular verdadero.

A menos que se indique específicamente o resulte obvio por el contexto, tal como se utiliza en el presente documento, el término “aproximadamente” se entiende dentro de un rango de tolerancia normal en la técnica, por ejemplo, dentro de 2 desviaciones estándar de la media. “Aproximadamente” puede entenderse como dentro del 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,1 %, 0,05 % o 0,01 % del valor indicado. A menos que el contexto indique lo contrario, todos los valores numéricos proporcionados en el presente documento se modifican con el término “aproximadamente”.

Los portadores, excipientes y diluyentes farmacéuticos útiles para la preparación de las composiciones aquí descritas pueden ser sólidos, líquidos o gases. Estos incluyen todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. El portador o excipiente farmacéuticamente aceptable no destruye la actividad farmacológica del compuesto descrito y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del compuesto. Por lo tanto, las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, polvos, formulaciones con recubrimiento entérico u otras formulaciones protegidas (por ejemplo, unión a resinas de intercambio iónico

o envasado en vesículas de lípidos–proteínas), formulaciones de liberación prolongada, soluciones, suspensiones, elixires y aerosoles. El excipiente puede seleccionarse entre diversos aceites, incluidos los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral y aceite de sésamo. El agua, la solución salina, la dextrosa acuosa y los glicoles son ejemplos de excipientes líquidos, en particular (cuando son isotónicos con la sangre) para soluciones inyectables. Por ejemplo, las formulaciones para administración intravenosa comprenden soluciones acuosas estériles del ingrediente o ingredientes activos que se preparan disolviendo el ingrediente o ingredientes activos sólidos en agua para producir una solución acuosa y esterilizando la solución. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, celulosa, quitosano, talco, glucosa, lactosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua y etanol. Las composiciones pueden someterse a aditivos farmacéuticos convencionales, tales como conservantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, sales para ajustar la presión osmótica y tampones. Los excipientes farmacéuticos adecuados y su formulación se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, de E. W. Martin, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En cualquier caso, dichas composiciones contendrán una cantidad eficaz del compuesto activo junto con un excipiente adecuado, a fin de preparar la forma de dosificación adecuada para su administración al receptor.

Los ejemplos no limitativos de excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables se incluyen azúcares como la lactosa, la glucosa y la sacarosa; almidones como el almidón de maíz y el almidón de papa; celulosa y sus derivados, como la carboximetilcelulosa sódica, la etilcelulosa y el acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como polietilenglicol y propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato; lubricantes compatibles no tóxicos, como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio; colorantes; agentes desmoldeantes; agentes de recubrimiento; edulcorantes, aromatizantes y perfumantes; conservantes; antioxidantes; intercambiadores iónicos; alúmina; estearato de aluminio; lecitina; sistemas de administración de fármacos autoemulsionables (SEDDS), como el succinato de d-tocoferol polietilenglicol 1000;

tensioactivos utilizados en formas farmacéuticas, como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares; proteínas séricas, como la albúmina sérica humana; glicina; ácido sórbico; sorbato de potasio; mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados; agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio y sales de zinc; sílice coloidal; trisilicato de magnesio; polivinilpirrolidona; sustancias a base de celulosa; poliacrilatos; ceras; y polímeros en bloque de polietileno–polioxipropileno. Las ciclodextrinas, como la α –, la β – y la γ –ciclodextrina, o los derivados modificados químicamente, como las hidroxialquilciclodextrinas, incluidas las 2– y 3–hidroxipropilciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, también pueden utilizarse para mejorar la administración de los compuestos descritos en el presente documento.

La enumeración de un grupo de compuestos químicos en cualquier definición de una variable aquí incluida comprende definiciones de dicha variable como cualquier grupo individual o combinación de los grupos enumerados. La enumeración de una forma de forma de realización de una variable o aspecto aquí incluida comprende dicha forma de forma de realización como cualquier forma de forma de realización individual o en combinación con cualquier otra forma de forma de realización o parte de las mismas.

Cualquier composición o método aquí proporcionado puede combinarse con uno o más de cualquiera de los otros compuestos y métodos aquí proporcionados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente divulgación proporciona composiciones y métodos para tratar el linfoma periférico de células T que incluyen una combinación de pralatrexato, ciclofosfamida, vincristina y prednisona.

Los métodos actuales para tratar el PTCL son inadecuados. Regímenes agresivos de quimioterapia combinada, como hiper–CVAD (ciclofosfamida fraccionada, vincristina, adinamicina [doxorubicina], dexametasona, metotrexato Citarabina) y VIP–ABVD (Vepesid [etopósido], ifosfamida, agente de platino [cisplatino], alternando con adriamicina [doxorubicina], bleomicina, vinblastina y dacarbazina. presentan toxicidad y no han demostrado ser superiores al CHOP, que es la terapia convencional para el PTCL.

Pralatrexato

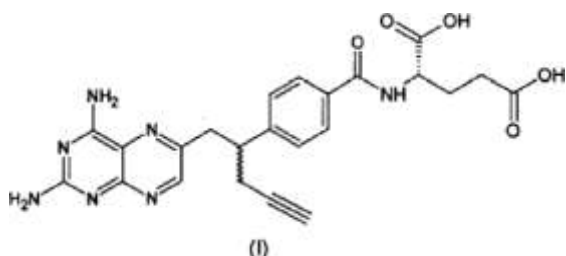
El pralatrexato es el primer medicamento aprobado para el tratamiento de pacientes con linfoma periférico de células T (PTCL) recidivante o refractario, un grupo biológicamente

diverso de cánceres sanguíneos agresivos. El pralatrexato se comercializa actualmente con el nombre comercial FOLOTYN®.

El pralatrexato se conoce químicamente como “ácido (2S)-24[4-[(1RS)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil-but-3-inil]benzoil]-amino]pentanodioico”, también conocido como “10-propargil-10-desazaminopterina” o “PDX”. Se ha probado y se ha demostrado su utilidad en el tratamiento del cáncer.

En su forma racémica, el ácido (2S)-24[4-[(1RS)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3- inil]benzoil]amino]-pentanodioico ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) como tratamiento para el linfoma periférico de células T recidivante y refractario.

El pralatrexato fue descrito en Journal of Medicinal Chemistry. 36: 2228–2231 (1993) por DeGraw et al., y posteriormente en los documentos US 5374726. US 5354741 y US 6028071, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Se representa mediante la siguiente estructura:



Terapia CHOP

La ciclofosfamida, también conocida como citofosfano, entre otros nombres, es un medicamento que se utiliza como quimioterapia y para suprimir el sistema inmunológico. Como quimioterapia, se utiliza para tratar el linfoma, el mieloma múltiple, la leucemia, el cáncer de ovario, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón de células pequeñas, el neuroblastoma y el sarcoma. Se toma por vía oral o mediante inyección intravenosa.

La vincristina, también conocida como leurocristina y comercializada bajo la marca Oncovin, entre otras, es un medicamento de quimioterapia que se utiliza para tratar varios tipos de cáncer. Entre ellos se incluyen la leucemia linfocítica aguda, la leucemia mieloide aguda, la enfermedad de Hodgkin, el neuroblastoma y el cáncer de pulmón microcítico, entre otros. Se administra por vía intravenosa.

La prednisona es un medicamento glucocorticoide que se utiliza principalmente para suprimir el sistema inmunitario y disminuir la inflamación en afecciones como el asma, la EPOC y las enfermedades reumatológicas. También se utiliza para tratar el calcio alto en sangre debido al cáncer y la insuficiencia suprarrenal, junto con otros esteroides. Se toma

por vía oral.

Aunque la terapia CHOP/similar a CHOP es el tratamiento de primera línea recomendado actualmente para el PTCL, el pronóstico sigue siendo malo, ya que la mayoría de los pacientes recaen en un plazo de 5 años. Por lo tanto, se necesitan estrategias de tratamiento mejoradas para los pacientes con PTCL.

El CHOP se considera generalmente como el régimen preferido en la terapia de primera línea del linfoma no Hodgkin. Para el tratamiento de los LNH de células B, el fármaco de inmunoterapia rituximab se combina con quimioterapia, y esta combinación se denomina R-CHOP. Además, A+CHP (brentuximab vedotina, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona) se utiliza para el tratamiento de los linfomas de células T periféricas (PTCL) CD30 positivos. A falta de una alternativa mejor, CHOP sigue siendo el tratamiento estándar para el PTCL.

Aunque la terapia CHOP/similar a CHOP es el tratamiento de primera línea recomendado actualmente para el PTCL, el pronóstico sigue siendo malo, ya que la mayoría de los pacientes recaen en un plazo de 5 años. Por lo tanto, se necesitan estrategias de tratamiento mejoradas para los pacientes con PTCL.

La doxorrubicina se considera a menudo un componente clave del CHOP, pero no se ha evaluado específicamente en el PTCL en estudios con un solo agente, ya que estos estudios se realizaron en los años 60, cuando el PTCL no se identificaba como una enfermedad distinta. Sin embargo, un metaanálisis reciente sobre el impacto de los regímenes basados en antraciclina en el PTCL concluyó que la inclusión de doxorrubicina en un régimen de quimioterapia combinada no se asociaba con una mejora de la supervivencia. (AbouYabis A et al. ISRN Hematology, volumen 2011, ID del artículo 623924, 14 páginas).

Con el objetivo de optimizar el desarrollo de una nueva estrategia de primera línea, se han explorado diversos enfoques. Entre ellos se incluyen el abandono de los regímenes basados en antraciclina relacionados con la resistencia a múltiples fármacos (MDR), como el CHOP estándar, y la incorporación de nuevos agentes (pralatrexato) en los regímenes iniciales.

Las toxicidades a corto plazo de la doxorrubicina y el pralatrexato se solapan. La mucositis y la toxicidad hematológica son los principales problemas de seguridad que hay que controlar en la clínica. Para mantener las dosis de CHOP como base, en una forma de realización, el presente régimen de tratamiento reduce la dosis de pralatrexato si la toxicidad está relacionada con los fármacos CHOP, en particular la doxorrubicina. Por lo tanto, se reduciría sistemáticamente la dosis de pralatrexato en primer lugar.

La cardiotoxicidad clínica y subclínica temprana fue frecuente en los pacientes que

recibieron un régimen CHOP. El umbral de la dosis acumulada de doxorubicina pareció ser bajo: con dosis >200 mg/m², el 27 % de los pacientes sufrieron eventos cardíacos. Los pacientes de edad avanzada parecieron tener un mayor riesgo de sufrir dicha toxicidad. Se necesita urgentemente desarrollar estrategias cardioprotectoras o tratamientos alternativos para los pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo (S. Limat et. al. *Annals of Oncology* 14: 277–281, 2003).

Los inventores descubrieron que la eliminación de la doxorubicina del régimen de tratamiento CHOP da como resultado un mejor perfil de seguridad y eficacia.

La presente divulgación proporciona métodos para el tratamiento del linfoma periférico de células T utilizando una combinación de pralatrexato y COP.

El término COP se refiere a una triple combinación de fármacos, que incluye ciclofosfamida, vincristina y prednisona.

Régimen de tratamiento

La presente divulgación se refiere además a métodos para el tratamiento del linfoma periférico de células T (PTCL) utilizando una combinación de pralatrexato y COP. Para un ciclo de tratamiento de 21 días, en donde se administra pralatrexato por vía intravenosa el día 1 y el día 8; seguido de la administración de ciclofosfamida el día 1; vincristina intravenosa el día 1; y 100 mg de prednisona por vía oral desde el día 1 (después de finalizar la administración de pralatrexato) hasta el día 5. El ciclo de tratamiento de 21 días incluye un período sin medicación de al menos 7 días y puede repetirse hasta un máximo de 10 ciclos.

La presente divulgación se refiere a métodos para el tratamiento del linfoma periférico de células T (PTCL) utilizando una combinación de pralatrexato y COP, en los que se administran de 10 a 30 mg/m² de pralatrexato (por ejemplo, por vía intravenosa) el día 1 y el día 8; seguido de la administración de 750 mg/m² de ciclofosfamida (por ejemplo, por vía intravenosa) el día 1; se administran 1,4 mg/m² de vincristina (por ejemplo, por vía intravenosa) el día 1; se administran 100 mg de prednisona (por ejemplo, por vía oral) desde el día 1 (después de finalizar la administración de pralatrexato) hasta el día 5, repitiéndose los ciclos cada 21 días hasta un máximo de 10 ciclos.

En algunas formas de realización, el pralatrexato se administra por vía intravenosa el día 1 y el día 8 como una inyección intravenosa rápida durante 3 a 5 minutos, seguida de la administración de ciclofosfamida y vincristina el día 1 y 100 mg de prednisona durante 5 días.

En algunas formas de realización, el pralatrexato se administra por vía intravenosa el día 1 y el día 8 como una inyección intravenosa rápida durante 3 a 5 minutos. En algunas formas

de realización, la cantidad de pralatrexato es de 10, 20 o 30 mg/m².

En algunas formas de realización, se administran de 50 a 100 mg de prednisona (por ejemplo, por vía oral) diariamente, en el día 1 (después del final de la administración de pralatrexato) durante 5 días.

En otro aspecto, se administran de 500 a 1000 mg/m² de ciclofosfamida por vía intravenosa el día 1 después del final de la administración de pralatrexato.

En otro aspecto, se administran 1,2–1,6 mg/m² (máximo 2 mg) de vincristina por vía intravenosa el día 1 después de finalizar la administración de pralatrexato.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a la administración secuencial de una combinación de pralatrexato + COP a los pacientes para el tratamiento del linfoma periférico de células T (PTCL). Se administran 20 o 30 mg/m² de pralatrexato por vía intravenosa el día 1 y el día 8 como inyección intravenosa rápida y se administra COP a partir del día 1 tras la finalización de la administración de pralatrexato en una dosis de 750 mg/m² de ciclofosfamida por vía intravenosa el día 1; 1,4 mg/m² (máximo 2 mg) de vincristina por vía intravenosa el día 1; 100 mg de prednisona por vía oral (VO) al día, desde el día 1 (después de finalizar la administración de pralatrexato) hasta el día 5, con ciclos que se repiten cada 21 días hasta un máximo de 10 ciclos.

En otro aspecto, se administra ciclofosfamida y/o vincristina y/o prednisona diariamente durante un período de tiempo dentro del ciclo de tratamiento.

En otro aspecto, se administra ciclofosfamida y/o vincristina y/o prednisona diariamente durante los días 1 a 15, o durante los días 1 a 10, o durante los días 1 a 8, o durante los días 1 a 6, o durante los días 1 a 5, o durante los días 1 a 4, o durante los días 1 a 3 del ciclo de tratamiento.

En otro aspecto, el ciclo de tratamiento de 21 días comprende: a) administrar pralatrexato en una dosis de al menos aproximadamente 10 mg/m² por vía intravenosa el día 1 y el día 8; b) administrar ciclofosfamida en una dosis de al menos aproximadamente 700 mg/m² por vía intravenosa y vincristina en una dosis de al menos aproximadamente 1 mg/m² por vía intravenosa, el día 1, en donde la ciclofosfamida y/o la vincristina se administran de forma independiente, opcionalmente, después o concomitantemente con la administración de pralatrexato el día 1; y c) administrar prednisona en una dosis de al menos aproximadamente 50 mg por vía oral cada uno de los días 1 a 5, en donde la prednisona se administra opcionalmente el día 1 después de la administración de pralatrexato.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un kit que comprende pralatrexato, ciclofosfamida, vincristina y prednisona, en donde dicho kit no comprende doxorrubicina. El

pralatrexato, en el kit, se formula por separado de la ciclofosfamida, la vincristina y la prednisona.

En otro aspecto, el kit comprende una primera composición farmacéutica que comprende entre 10 y 30 mg/m² de pralatrexato y un primer excipiente farmacéuticamente aceptable y/o una segunda composición farmacéutica que comprende entre 500 y 1000 mg/m² de ciclofosfamida y un segundo excipiente farmacéuticamente aceptable, y/o una tercera composición farmacéutica que comprende entre 1 y 3 mg/m² de vincristina y un tercer excipiente farmacéuticamente aceptable, y/o una cuarta composición farmacéutica que comprende entre 50 y 150 mg de prednisona y un cuarto excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto del kit, la primera composición farmacéutica es una composición intravenosa, la segunda composición farmacéutica es una composición intravenosa, la tercera composición farmacéutica es una composición intravenosa y la cuarta composición farmacéutica es una composición oral.

En otro aspecto de la presente invención, el kit comprende aproximadamente 700–800 mg/m² de ciclofosfamida, preferentemente 750 mg/m² de ciclofosfamida, aproximadamente 1–2 mg/m² de vincristina, preferentemente aproximadamente 1,2–1,6 mg/m² de vincristina, más preferentemente aproximadamente 1,4 mg/m² de vincristina, aproximadamente 75–125 mg de prednisona, preferentemente aproximadamente 100 mg de prednisona.

De acuerdo con la presente divulgación, el linfoma no Hodgkin de células T se trata utilizando una combinación de pralatrexato y COP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona). Así, de acuerdo con un aspecto de la divulgación, se proporciona un método para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de células T que comprende la administración a un paciente que padece linfoma de una cantidad terapéuticamente eficaz de pralatrexato y una combinación de COP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona).

La presente divulgación proporciona un protocolo de ensayo clínico en donde se evalúa la eficacia terapéutica de la combinación de pralatrexato y COP para el tratamiento del linfoma periférico de células T. Al eliminar la doxorubicina, el principal componente del CHOP responsable de la toxicidad hematológica y la mucositis, se mejoraría considerablemente el cumplimiento del tratamiento con pralatrexato–COP.

Ciertos aspectos y formas de realización específicos de la invención se describen en los siguientes ejemplos, que se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención en modo alguno.

La práctica de la presente invención emplea, a menos que se indique lo contrario,

técnicas convencionales de biología molecular (incluidas técnicas recombinantes), microbiología, biología celular, bioquímica e inmunología, que están dentro del ámbito de competencia de los expertos en la materia. Dichas técnicas se explican detalladamente en la bibliografía, como “Molecular Cloning: A Laboratory Manual”, segunda edición (Sambrook, 1989); “Oligonucleotide Synthesis” (Gait, 1984); “Animal Cell Culture” (Freshney, 1987); “Methods in Enzymology”; “Handbook of Experimental Immunology” (Manual de inmunología experimental) (Weir, 1996); “Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells” (Miller y Calos, 1987); “Current Protocols in Molecular Biology” (Ausubel, 1987); “PCR: La reacción en cadena de la polimerasa”, (Mullis, 1994); “Current Protocols in Immunology” (Coligan, 1991), cada uno de los cuales se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

Ejemplo 1

1. Estudio para determinar la dosis

Este experimento se llevó a cabo para identificar la dosis adecuada de pralatrexato que sería óptima en la poliquimioterapia para el próximo estudio (fase III) basándose en la seguridad y la tasa de respuesta objetiva (ORR) a los tres meses. Inicialmente, se comparó una dosis más baja de 20 mg/m² con 30 mg/m² combinada con COP. Por lo tanto, estos dos niveles de dosis se asignaron aleatoriamente a 20 pacientes, además de COP (pralatrexato–COP). La dosis adecuada para la fase III se determinó en función de la seguridad y el cumplimiento del tratamiento. Si los dos regímenes de pralatrexato–COP eran comparables, se seleccionaba el régimen con la dosis más alta. En esta parte del estudio se evaluó el efecto de la dosis sobre el poliglutamato–pralatrexato, la hipometilación del ADN o la acetilación de H3 como sustituto de la exposición al fármaco PD (farmacodinámica). La determinación del mejor régimen se basó en varios aspectos de seguridad y cumplimiento. Se seleccionó la dosis más baja si la interrupción del tratamiento en más del 20 % de los casos estaba relacionada con la seguridad. Otro objetivo del estudio de determinación de dosis era evaluar los perfiles de seguridad de los pacientes con PTCL recién diagnosticado tratados con pralatrexato–COP en comparación con CHOP solo.

El estudio de determinación de dosis fue un estudio aleatorizado de fase II, abierto y multicéntrico en pacientes con PTCL que no habían recibido tratamiento previo y el grupo de control es CHOP, COP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) en la literatura, es el régimen CHOP sin doxorrubicina (H). En el estudio de determinación de dosis, cada grupo de investigación tenía dos niveles de dosis que se compararon con CHOP como referencia. El tratamiento se aleatorizó en tres grupos: el grupo la (pralatrexato–COP) con 20 mg/m² de

pralatrexato, el grupo 1b con 30 mg/m² de pralatrexato, todos ellos añadidos al CHOP o COP estándar, respectivamente, y el grupo 2 con CHOP solo. El análisis se realizó cuando 100 pacientes habían recibido al menos un ciclo de tratamiento.

En un nuevo estudio de combinación, los investigadores descubrieron que el pralatrexato tenía un efecto sinérgico en combinación con COP (ciclofosfamida, vincristina/Oncovin y prednisona) en pacientes con PTCL que no habían recibido tratamiento previo. Se administró pralatrexato 20 o 30 mg/m² por vía intravenosa los días 1 y 8 en forma de inyección intravenosa rápida durante 3 a 5 minutos, y se administró COP a partir del día 1 en los 15 minutos ($\pm$ 5 minutos) siguientes al final de la administración de pralatrexato en las siguientes dosis: ciclofosfamida 750 mg/m² por vía intravenosa el día 1, vincristina 1,4 mg/m² (máximo 2 mg) IV, día 1, prednisona 100 mg por vía oral (VO) al día, día 1 (después de finalizar la administración de pralatrexato) hasta el día 5, con ciclos repetidos cada 21 días hasta un máximo de 6 ciclos. La terapia combinada con pralatrexato y COP puede utilizarse como terapia de rescate de primera línea para el PTCL en pacientes recién diagnosticados con un perfil de seguridad favorable.

2. Ensayo clínico de fase III

El objetivo de este ensayo clínico de fase III es comparar la supervivencia libre de progresión (PFS) de pacientes con linfoma periférico de células T (PTCL) recién diagnosticado tratados durante un máximo de seis ciclos con pralatrexato en combinación con COP (pralatrexato–COP) frente a CHOP solo. Se trata de un estudio aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico en pacientes con PTCL que no han recibido tratamiento previo. La dosis óptima de pralatrexato con COP, determinada tras la finalización del estudio de búsqueda de dosis, se evalúa en el ensayo clínico de fase III. En el ensayo clínico de fase III, cada grupo incluye a 150 pacientes y hay dos grupos de tratamiento, como se describe a continuación. Los pacientes con PTCL no tratado previamente se aleatorizan de manera equilibrada (1:1) en dos grupos de tratamiento y se tratan durante un máximo de seis ciclos.

Grupo 1 (pralatrexato–COP): se administra pralatrexato 20 o 30 mg/m² el día 1 y el día 8 en una inyección intravenosa rápida de 3 a 5 minutos; El COP se administra a partir del día 1, en los 15 minutos ($\pm$ 5 minutos) siguientes al final de la administración de pralatrexato, en las siguientes dosis: ciclofosfamida 750 mg/m² por vía intravenosa, el día 1; vincristina 1,4 mg/m² (máximo 2 mg) por vía intravenosa el día 1, prednisona 100 mg por vía oral (VO) al día, del día 1 (después de finalizar la administración de pralatrexato) al día 5, con ciclos que se repiten cada 21 días hasta un máximo de 6 ciclos.

Grupo 2: (CHOP): Quimioterapia combinada que se administrará a partir del día 1 en las

dosis que se indican a continuación, con ciclos repetidos cada 21 días hasta un máximo de 6 ciclos. Ciclofosfamida 750 mg/m² IV, día 1

Doxorrubicina 50 mg/m² IV, día 1 (limitar la dosis acumulada de por vida a <550 mg/m² para reducir el riesgo de cardiotoxicidad)

Vincristina 1,4 mg/m² (máximo 2 mg) IV, día 1

Prednisona 100 mg por vía oral (VO) al día, día 1 (después del final de la administración de pralatrexato 5 para los grupos 1) hasta el día 5.

Ejemplo 2: Estudio de eficacia y seguridad

El NCT06072131, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad, describe un estudio de fase III, aleatorizado y abierto, en donde se compara la eficacia y la seguridad de la combinación de BELEODAQ–CHOP O FOLOTYN–COP con el régimen CHOP solo en pacientes recién diagnosticados con linfoma periférico de células T. En resumen, los brazos, intervenciones y tratamientos del estudio se describen en la FIG. 1.

Tabla 1

Brazo	Intervención/Tratamiento
Comparador activo: Grupo la Grupo la Belinostat 600 mg/m ² + CHOP	Medicamento: Inyección de belinostat Se administra 600 mg/m ² o 1000 mg de belinostat junto con CHOP en cada ciclo. Otro nombre: Beleodaq® Medicamento: CHOP CHOP es el grupo de comparación. Otro nombre: Ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina (doxorubicina), Oncovin (vincristina) y prednisona.
Comparador activo: Grupo lb Grupo lb Belinostat 100 mg/m ² + CHOP	Medicamento: Belinostat inyectable Se administra Belinosat 600 mg/m ² o 1000 mg/m ² junto con CHOP en cada ciclo. Otro nombre: Beleodaq® Medicamento: CHOP CHOP es el grupo de comparación. Otro nombre: Ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina (doxorubicina),

	Oncovin (vincristina) y prednisona.
Comparador activo: Grupo 2a Grupo 2a Pralatrexato 20 mg/m ² + COP	Medicamento: Pralatrexato inyectable Se administra pralatrexato 20 mg/m ² o 30 mg/m ² junto con COP en cada ciclo. Otro nombre: Folutyn® Medicamento: CHOP CHOP es el grupo de comparación. Otro nombre: Ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina (doxorubicina), oncovina (vincristina) y prednisona.
Comparador activo: Grupo 2b	Medicamento: Pralatrexato inyectable Se administra pralatrexato 20 mg/m ² o 30 mg/m ² junto con COP en cada ciclo. Otro nombre: Folutyn®. Medicamento: Se administra COP en combinación con pralatrexato. Otro nombre: Ciclofosfamida, Oncovin (vincristina) y prednisona.
Comparador activo: Grupo 3 CHOP	Medicamento: CHOP CHOP es el grupo de comparación Otro nombre: ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina (doxorubicina), oncovina (vincristina) y prednisona

La supervivencia libre de progresión se determina desde la aleatorización hasta la primera progresión de la enfermedad documentada o la muerte, lo que ocurra primero.

Otras formas de realización

De la descripción anterior se desprende que se pueden realizar variaciones y modificaciones a la invención aquí descrita para adaptarla a diversos usos y condiciones. Dichas formas de realización también se encuentran dentro del alcance de las siguientes

reivindicaciones.

La enumeración de elementos en cualquier definición de una variable aquí incluida comprende definiciones de dicha variable como cualquier elemento individual o combinación (o subcombinación) de los 10 elementos enumerados. La enumeración de una forma de realización en el presente documento incluye dicha forma de realización como cualquier forma de realización individual o en combinación con cualquier otra forma de realización o parte de la misma.

Todas las patentes y publicaciones mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan aquí por referencia en la misma medida que si cada patente y publicación independiente se indicara específica e individualmente para su incorporación por referencia.