

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 864**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2013 PCT/US2013/030781**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2013 WO13142182**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2013 E 13715486 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2827901**

54 Título: **Terapia de combinación de un inhibidor de MEK y un inhibidor de IGF1R**

30 Prioridad:

20.03.2012 US 201261613046 P

12.02.2013 US 201361763767 P

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

14.11.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (50.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH y

AMGEN INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

HUANG, XIZHONG;

PETERS, MALTE;

CAO, ZHU, ALEXANDER;

GANSERT, JENNIFER, LORRAINE;

CHANG, DAVID, DONG, EUN y

BELTRAN, PEDRO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 641 864 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Terapia de combinación de un inhibidor de MEK y un inhibidor de IGF1R

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende el compuesto inhibidor de MEK (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el ANTICUERPO A inhibidor de IGF1R, una composición farmacéutica que comprende tal combinación; métodos para tratar el cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de tal combinación a un sujeto que lo necesite, y usos de tal combinación para el tratamiento de cáncer.

15 **Antecedentes de la invención**

La vía RAS/RAF/MEK/ERK está implicada en la señalización proliferativa mediada por factor de crecimiento. Esta vía comprende una cascada de señalización evolutivamente conservada activada por la pequeña guanidina trifosfatasa (GTPasa) RAS, que a su vez activa RAF, que a su vez fosforila y activa MEK, y que a su vez activa la cinasa regulada por señal extracelular (ERK). La fosforilación mediada por ERK de una variedad de factores transcripcionales regula varias actividades celulares clave que incluyen la proliferación, diferenciación, migración, supervivencia y angiogénesis.

La señalización anómala a través de la vía RAS/RAF/MEK/ERK lleva a un crecimiento celular sin restricciones y a una transformación celular y es un aspecto característico de muchos cánceres. La activación inapropiada de la vía RAS puede tener lugar a través de varios mecanismos distintos, incluyendo las mutaciones activadoras en KRAS, mutaciones activadoras en NRAS y la serina/treonina cinasa BRAF. Aproximadamente el 15 % de los cánceres humanos llevan mutaciones activadoras en RAS, incluyendo el cáncer colorrectal (CRC, del inglés *colorectal cancer*) (el 40 % de las mutaciones de KRAS), cáncer de páncreas (el 70-90 % de las mutaciones KRAS) y cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, del inglés *non-small cell lung cancer*) (el 30 % de las mutaciones de KRAS). Las mutaciones activadoras en BRAF tienen lugar en el 7-8 % de todos los tumores sólidos y en el 60 % de los melanomas malignos, el 8-15 % de CRC y el 3 % de casos de carcinoma pancreático. Las mutaciones somáticas en BRAF y NRAS tienen lugar en el 50-60 % y el 15-20 % de los melanomas cutáneos, respectivamente. En general, tales mutaciones activadoras de KRAS, NRAS y BRAF se consideran que son promotores críticos de neoplasias.

Además, el receptor de factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF1R), una tirosina cinasa transmembrana, se expresa de manera amplia en tejidos normales. El receptor se activa mediante la unión de los ligandos naturales IGF1 e IGF2 y lleva a la activación de PI3K/AKT y la vía RAS/RAF/MEK/ERK. La señalización a través de las fosfatidilinositol 3' cinasas (PI3K) regula diversas funciones celulares, incluyendo la síntesis de proteínas y el metabolismo de glucosa, la supervivencia celular y el crecimiento, proliferación, resiliencia celular y reparación, migración celular y angiogénesis. Tras la activación, PI3K genera PIP3, un lípido "segundo mensajero", que a su vez activa AKT (PKB), una serina/treonina cinasa que probablemente sea el efector de PI3K aguas abajo que mejor se comprende. La señalización de PI3K está regulada negativamente por la acción de especificidad doble de proteína fosfatasa/fosfatasa de 3-PI, es decir, el supresor de tumores PTEN.

La activación de la vía PI3K/AKT asociada con la elevada señalización de IGF1R es conocida por tener lugar en diversos tipos de cánceres, tales como carcinoma pancreático, cáncer colorrectal y melanoma. IGF1R se encuentra a menudo sobreexpresado por líneas de células cancerosas y cánceres humanos, y muchas líneas de células cancerosas son mitogénicamente sensibles a concentraciones fisiológicas de los IGF. La sobreexpresión de IGF1R, sin embargo, en contraste con otros receptores de tirosina cinasa, no parece estar asociada con la amplificación génica o la mutación génica. Se ha descubierto que IGF1R establece resistencia a inhibidores de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en tumores amplificados por EGFR mediante la pérdida de la expresión de la proteína que se une al factor de crecimiento de insulina.

Muchos cánceres, particularmente aquellos que llevan amplificaciones de EGFR, mutaciones de KRAS o mutaciones de BRAF son sensibles al tratamiento con inhibidores de receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores de IGF1R y/o inhibidores de BRAF, respectivamente. Sin embargo, en muchos casos, estos cánceres adquieren resistencia a estos fármacos elegidos y finalmente llegan a ser refractarios al tratamiento.

A pesar de las numerosas opciones de tratamiento para pacientes de cáncer, sigue existiendo la necesidad de agentes terapéuticos eficaces y seguros y una necesidad para su uso preferencial en terapia de combinación. En particular, existe una necesidad en la materia de métodos novedoso de tratamiento de cánceres, particularmente aquellos que llevan amplificación de EGFR, mutaciones activadoras de EGFR, características distintivas activadoras de IGF1R (por ejemplo, la sobreexpresión de IGF1R, niveles elevados de IGF-1 en circulación o niveles elevados de IGF1R, mutante de KRAS, mutante de NRAS o cánceres mutados con BRAF, especialmente aquellos cánceres que han sido resistentes y/o refractarios a las terapias actuales.

El documento WO2008108986 describe completamente anticuerpos anti-IGF-1R humanos, humanizados o quiméricos que se unen a IGF-1R humano, fragmentos que se unen a IGF-1R y derivados de tales anticuerpos, y polipéptidos que se unen a IGF-1R que comprenden tales fragmentos.

- 5 El documento WO03077914 describe inhibidores de MEK y útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación, en mamíferos.

El documento WO2006069202 describe composiciones y métodos relacionados con o derivados de anticuerpos anti-IGF-1R.

- 10 El documento WO2005094376 describe terapias de combinación que usan inhibidores de IGF1R en combinación con inhibidores adicionales de cinasa, se describen para el tratamiento sinérgico de cáncer.

- 15 El documento WO2008106168 describe composiciones y métodos para tratar tumores o metástasis tumorales en un paciente, que comprenden la administración a un paciente de manera simultánea o secuencial de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente inhibe la fosforilación de serina de IRS 1 y un compuesto inhibidor de IGF1 R.

Sumario de la Invención

- 20 La presente invención se refiere en parte a una combinación farmacéutica que comprende (a) el compuesto (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el inhibidor de IGF1R, ANTICUERPO A, que comprende la secuencia de aminoácidos de cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO:1 y la secuencia de aminoácidos de cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO:2, en el presente documento.

- 25 En una realización, la presente invención comprende una combinación farmacéutica que comprende el compuesto (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el ANTICUERPO A inhibidor de IGF1R para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite. La combinación de la presente invención se puede usar para tratar a sujetos que padecen, por ejemplo, cánceres que tiene amplificación de EGFR, mutaciones activadoras de EGFR, características distintivas activadoras de IGF1R (por ejemplo, la sobreexpresión de IGF1R, niveles elevados de IGF-1 en circulación o niveles elevados de IGFBP1), mutaciones de KRAS, mutaciones de NRAS y mutaciones de BRAF. Los cánceres adecuados incluyen, sin limitación, cáncer de páncreas, por ejemplo, cáncer de páncreas localmente avanzado y cáncer de páncreas con KRAS mutado.

- 30 En una realización adicional, la presente invención comprende una combinación farmacéutica que comprende el compuesto (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el ANTICUERPO A inhibidor de IGF1R para su uso en el tratamiento de cánceres que son resistentes o refractarios para las terapias actualmente disponibles, por ejemplo, EGFR amplificado, cánceres con KRAS mutado, cánceres con NRAS mutante y con BRAF mutado que son resistentes o refractarios a inhibidores de EGFR, inhibidores de IGF1R o inhibidores de BRAF, en un sujeto que lo necesite.

- 35 En una realización adicional, la presente invención comprende la combinación de (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ANTICUERPO A que presenta un efecto sinérgico.

- 40 También se describe un método de tratamiento de cáncer en un sujeto (por ejemplo, paciente) mediante la administración al sujeto que necesite tal tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz o dosis de una combinación de COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A.

- 45 También se describe un método para tratar cáncer mediante la administración al sujeto que necesite tal tratamiento de una cantidad de COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A que es en conjunto terapéuticamente eficaz para dicho tratamiento.

- 50 En una realización adicional, el COMPUESTO A y el ANTICUERPO A están en una única formulación o una forma de dosificación unitaria. En una realización adicional, el COMPUESTO A y el ANTICUERPO A están en formulaciones o formas de dosificación unitaria separadas.

- 55 En una realización adicional, el COMPUESTO A y/o el ANTICUERPO A se administran sustancialmente al mismo tiempo. En una realización adicional, el COMPUESTO A y/o el ANTICUERPO A se administran en momentos diferentes. En una realización adicional, el COMPUESTO A se administra al sujeto antes de la administración de ANTICUERPO A. En una realización adicional, el ANTICUERPO A se administra al sujeto antes de la administración de COMPUESTO A.

- 60 En una realización adicional, el COMPUESTO A se administra a una dosificación de entre aproximadamente 15 y 60

mg, por ejemplo, entre 15 y 60 mg. En una realización adicional, el ANTICUERPO MONOCLONAL A se administra a una dosificación de entre aproximadamente 9 y 20 mg/kg, por ejemplo, entre 9 y 20 mg/kg.

5 También se describe un método para el tratamiento de un cáncer que es resistente o refractario al tratamiento anterior con un modulador de EGFR, un inhibidor de IGF1R o un inhibidor de BRAF que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A a un sujeto que lo necesite.

10 También se describe un método para el tratamiento de cáncer que es resistente o refractario al tratamiento con el ANTICUERPO A inhibidor de IGF1R mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 También se describe un uso de la combinación farmacéutica que comprende COMPUESTO A o una sal terapéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A para la fabricación de una preparación farmacéutica o medicamento para el tratamiento de cáncer.

20 También se describe el uso de una combinación farmacéutica que comprende COMPUESTO A o una sal terapéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A para la fabricación de una preparación farmacéutica o medicamento para el tratamiento de cáncer que es resistente o refractario al tratamiento con un modulador de EGFR, inhibidor de IGF1R o inhibidor de BRAF.

También se describe el uso de COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de cáncer que es resistente o refractario al tratamiento con el ANTICUERPO A inhibidor de IGF1R.

25 En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o una formulación farmacéutica que comprende (a) COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) ANTICUERPO A, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

30 En una realización adicional, la presente invención se refiere además a una composición farmacéutica o una formulación farmacéutica que comprende (a) COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) ANTICUERPO A, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de cáncer.

35 En una realización adicional, la presente invención se refiere a (a) una combinación farmacéutica que comprende COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) una composición farmacéutica que comprende ANTICUERPO A administrado en composiciones farmacéuticas separadas a un sujeto que lo necesite.

Breve descripción de los dibujos

40 La Figura 1 representa los resultados de experimentos para determinar el efecto de la combinación de COMPUESTO A y ANTICUERPO A en la proliferación celular de MiaPaca-2 y AsPC-1 en ausencia o presencia de 100 ng/ml de IGF1.

Descripción detallada de la invención

45 La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende el compuesto (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el ANTICUERPO A inhibidor de IGF1R.

50 A continuación se describen determinados términos usados en el presente documento. Los compuestos y anticuerpos de la presente invención se describen usando la nomenclatura convencional. A no ser que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la materia a la cual pertenece la presente invención.

55 La expresión "combinación farmacéutica" tal como se usa en el presente documento se refiere bien a una combinación fija en una forma de dosificación unitaria, o combinación no fija o un kit de partes para la administración combinada en donde dos o más agentes terapéuticos se pueden administrar de manera independiente al mismo tiempo o de manera separada en intervalos de tiempo, especialmente donde estos intervalos de tiempo permiten que los compañeros de la combinación presenten una colaboración, por ejemplo, un efecto sinérgico.

60 La expresión "terapia de combinación" se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección terapéutica o un trastorno descrito en la presente divulgación. Tal administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos de una forma sustancialmente simultánea, tal como una única cápsula que tiene una proporción fija de principios activos o en múltiples o en envases separados (por ejemplo, cápsulas y/o formulaciones intravenosas) para cada principio activo. Además, tal administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial, bien a aproximadamente el mismo tiempo o a

tiempos diferentes. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos en el presente documento.

5 La expresión "inhibidor de MEK" tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que se dirige, aumenta o inhibe al menos una actividad de una serina cinasa MEK. Los inhibidores de MEK ejemplares se desvelan en la Solicitud Internacional de PCT WO2003/0077914.

10 La expresión "inhibidor de IGF1R" tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que se dirige, aumenta o inhibe al menos una actividad de un receptor de factor de crecimiento de insulina 1. Los inhibidores ejemplares de IGF1R se desvelan en la Patente de Estados Unidos N.º 7.871.611.

15 La expresión "farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento se refiere a aquellos compuestos, anticuerpos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación, que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para poner en contacto con los tejidos de un animal de sangre caliente, por ejemplo, un mamífero o un ser humano, sin una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y otras complicaciones problemáticas adecuadas para una relación beneficio/riesgo razonable.

20 Las expresiones "combinación fija", "dosis fija" y "formulación única" tal como se usan en el presente documento se refieren a un único transportador o vehículo o forma de dosificación formulada para suministrar una cantidad, que en conjunto es terapéuticamente eficaz para el tratamiento de cáncer, de ambos agentes terapéuticos para un paciente. El único vehículo está diseñado para suministrar una cantidad de cada uno de los agentes, junto con cualquier transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo es un comprimido, una cápsula, una píldora o un parche. En otras realizaciones, el vehículo es una solución o una suspensión.

25 La expresión "combinación no fija" o "kit de partes" significa que los principios activos, por ejemplo, el COMPUESTO A y el ANTICUERPO A, se administran ambos a un paciente como entidades separadas bien de manera simultánea, de manera concurrente o de manera secuencial sin límites específicos de tiempo, en donde tal administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del animal de sangre caliente que lo necesite. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más principios activos.

30 La expresión "dosis unitaria" se usa en el presente documento para referirse a la administración simultánea de ambos agentes juntos, en una forma de dosificación, al paciente que se está tratando. En algunas realizaciones, la dosis unitaria es una única formulación. En determinadas realizaciones, la dosis unitaria incluye uno o más vehículos de manera que cada vehículo incluye una cantidad eficaz de al menos uno de los agentes junto con transportadores y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la dosis unitaria es uno o más comprimidos, cápsulas, píldoras o parches administrados al paciente al mismo tiempo.

35 Una "forma de dosificación oral" incluye una forma de dosificación unitaria prescrita o destinada a la administración oral.

40 El término "tratar" se usa en el presente documento para referirse a aliviar, reducir o mitigar, al menos un síntoma de una enfermedad en un sujeto. Dentro del significado de la presente invención, el término "tratar" también denota, detener, retrasar la aparición (es decir, el período antes de la manifestación clínica de una enfermedad o síntoma de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar un síntoma de una enfermedad.

45 El término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" de una combinación de agentes terapéuticos es una cantidad suficiente para proporcionar una mejora observable sobre los síntomas clínicamente observables de partida y los síntomas de los trastornos tratados con la combinación.

50 La expresión "terapéuticamente activo de manera conjunta" o "efecto terapéutico conjunto" tal como se usa en el presente documento significa que los agentes terapéuticos se pueden dar por separado (de una manera cronológicamente escalonada, especialmente una forma de secuencia específica) en tales intervalos de tiempo que prefieren, en el animal de sangre caliente, especialmente en el ser humano, tratarse, aún presentan una interacción (preferentemente sinérgica) (efecto terapéutico conjunto). Si este es el caso, se puede, entre otras cosas, determinar mediante el seguimiento de los niveles sanguíneos, mostrando que ambos compuestos están presentes en la sangre del ser humano a tratar al menos durante determinados intervalos de tiempo.

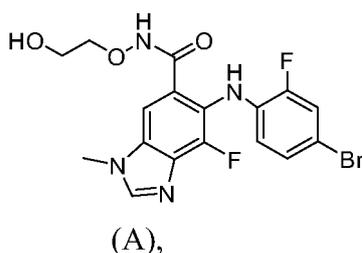
55 El término "sujeto" pretende incluir animales. Los ejemplos de sujeto incluyen mamíferos, por ejemplo, seres humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas y animales transgénicos no humanos. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano, por ejemplo, un ser humano que padece, en riesgo de padecer, o potencialmente capaz de padecer cánceres.

60 Los términos "comprende" e "incluye" se usan en el presente documento en su sentido abierto y no limitativo a menos que se indique lo contrario.

Los términos "un", "una" y "el" o "la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben interpretarse como inclusivos tanto del singular como del plural, a menos que se afirme lo contrario o se contradiga claramente por el contexto. Cuando se usa la forma plural para los compuestos, sales y similares, también se refiere a un único compuesto, sal o similar.

El término "sobre" o "aproximadamente" normalmente significa en el 20 %, más preferentemente en el 10 % y lo más preferentemente aún en el 5 % de un valor o intervalo dado. Como alternativa, especialmente en sistemas biológicos, el término "aproximadamente" significa dentro de aproximadamente un log (es decir, un orden de magnitud) preferentemente dentro de un factor de dos de un valor dado.

La combinación farmacéutica de la presente invención comprende un compuesto inhibidor de MEK con la siguiente fórmula química (A):



o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos. El compuesto de fórmula (A) también se conoce como el compuesto químico (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (en lo sucesivo en el presente documento referido como "COMPUESTO A"). El COMPUESTO A se describe en la Solicitud de PCT N.º WO 03/077914, y los métodos para su preparación se han descrito, por ejemplo, en el Ejemplo 18 de ese documento.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales del ácido no tóxico o las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos del COMPUESTO A. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final del compuesto, o haciendo reaccionar por separado las funciones de base o de ácido con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado, respectivamente.

Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácido del COMPUESTO A farmacéuticamente aceptables son aquellas que forman sales de adición de ácido no tóxico, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, iodato, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palimitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietiododo y valerato.

Con respecto a los restos ácidos, las sales inorgánicas preferidas son aquellas formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Las sales de base orgánica incluyen, por ejemplo, amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxi-etilamonio, bis(2-hidroxi-etil)amonio, feniletilbencilamina, dibenciletildiamina y sales similares. Otras sales de restos ácidos pueden incluir, por ejemplo, aquellas sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, más las sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina. Una sal especialmente preferida es una sal de sodio o de potasio de un compuesto de la presente invención.

Con respecto a los restos básicos, las sales inorgánicas preferidas son aquellas formadas con un compuesto ácido, particularmente un ácido inorgánico, tal como el clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico o las sales similares. Las sales orgánicas preferidas de este tipo, pueden incluir, por ejemplo, sales formadas con ácido fórmico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, palmítico, cólico, pamoico, mícico, D-glutámico, D-canfórico, glutárico, glicólico, ftálico, tartárico, láurico, esteárico, salicílico, metanosulfónico, benzenosulfónico, paratoluensulfónico, sórbico, púrico, benzoico, cinámico y ácidos orgánicos similares. Una sal especialmente preferida de este tipo es una sal de hidrocloreuro o sulfato.

Salvo que se especifique lo contrario, o se indique claramente por el texto, la referencia a los compuestos útil en la terapia de combinación de la invención incluye tanto la base libre del COMPUESTO A como todas las sales farmacéuticamente aceptables de COMPUESTO A.

La combinación farmacéutica de la presente invención comprende adicionalmente el anticuerpo inhibidor de IGF1R, el ANTICUERPO A, desvelado en la Patente de Estados Unidos N.º 7.871.611. Específicamente, el ANTICUERPO A

comprende la secuencia de aminoácidos de cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO:1 y la secuencia de aminoácidos de cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO:2, en el presente documento.

Cadena pesada del ANTICUERPO A

5 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSL
KSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARWTGRTDAFDIWGQGMVTVSSASTKGPSVF
PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPFAVLQSSGLYSLSSVTVPS
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE

YKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K (SEQ ID NO:1)

Cadena ligera del ANTICUERPO A

DVVMTQSPPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPLTFGGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYLSLSSTLTLSKADYE
10 KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:2)

Las variantes del ANTICUERPO A también se pueden usar en la terapia de combinación y en los métodos desvelados en el presente documento. En una realización, la variante es un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO:3. En otra realización, la variante es un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO:4. En otra realización, la variante es un anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y la cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO:3 y la SEQ ID NO:4, respectivamente. En otra realización más, la variante es un anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos de CDR1, 2 y 3 de la cadena pesada expuestas en la SEQ ID NO:5, 6, y 7, respectivamente. En otra realización, la variante es un anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos de CDR1, 2 y 3 de la cadena ligera expuestas en la SEQ ID NO:8, 9, y 10, respectivamente. En una realización adicional, la variante es un anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos de CDR1, 2 y 3 de la cadena pesada expuestas en la SEQ ID NO:5, 6, y 7, respectivamente, y las secuencias de aminoácidos de CDR1, 2 y 3 de la cadena ligera expuestas en la SEQ ID NO:8, 9, y 10, respectivamente.

Las secuencias de aminoácidos de la región variable y de CDR de variantes ejemplares del ANTICUERPO A se exponen a continuación:

QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSL
KSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARWTGRTDAFDIWGQGMVTVSS (SEQ ID
NO:3)

DVVMTQSPPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPLTFGGQGTKVEIK (SEQ ID NO:4)

SSNWWS (SEQ ID NO:5)

EIYHSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:6)

WTGRTDAFDI (SEQ ID NO:7)

RSSQSLLSHNGYNYLD (SEQ ID NO:8)

LGSNRAS (SEQ ID NO:9)

MQGTHWPLT (SEQ ID NO:10)

Tal como se usa en el presente documento, una "combinación de agentes", "combinación de la invención" y

expresiones similares se refieren a una combinación de dos tipos de agentes: (1) el COMPUESTO A inhibidor de MEK o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y (2) el ANTICUERPO A inhibidor de IGF1R.

5 En el presente documento se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de MEK (por ejemplo, COMPUESTO A) y un inhibidor de IGF1R (por ejemplo, ANTICUERPO A). La administración de la combinación de COMPUESTO A y ANTICUERPO A incluye la administración de la combinación en una única combinación o forma de dosificación unitaria, la administración de los agentes individuales de la combinación de manera concurrente pero por separado, o la administración de los agentes individuales de la combinación de manera secuencial mediante cualquier vía adecuada. La dosificación de los agentes individuales de la combinación pueden
10 requerir la administración más frecuente de uno de los agente(s) en comparación con otro(s) agente(s) en la combinación. Por lo tanto, para permitir la dosificación apropiada, los productos farmacéuticos envasados pueden contener una o más formas de dosificación que contienen la combinación de agentes, y una o más formas de dosificación que contienen uno de los agentes de combinación, pero no el(los) otro(s) agente(s) de la combinación.

15 En una realización, la presente invención comprende una combinación farmacéutica que comprende el compuesto (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el ANTICUERPO A inhibidor de IGF1R para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite. La combinación de la presente invención se puede usar para tratar a sujetos que padecen, por ejemplo, cánceres que tiene amplificación de EGFR, mutaciones activadoras de
20 EGFR, características distintivas activadoras de IGF1R (por ejemplo, la sobreexpresión de IGF1R, niveles elevados de IGF-1 en circulación o niveles elevados de IGF1R), mutaciones de KRAS, mutaciones de NRAS y mutaciones de BRAF.

25 En una realización adicional, la presente invención comprende una combinación farmacéutica que comprende el compuesto (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el ANTICUERPO A inhibidor de IGF1R para su uso en el tratamiento de cánceres que son resistentes o refractarios para las terapias actualmente disponibles, por ejemplo, EGFR amplificado, cánceres con KRAS mutado, cánceres con NRAS mutante y con BRAF mutado que son resistentes o refractarios a inhibidores de EGFR, inhibidores de IGF1-R o inhibidores de BRAF, en un sujeto que lo
30 necesite.

35 En una realización, la combinación de (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ANTICUERPO A descrita en el presente documento presenta un efecto sinérgico. El término "efecto sinérgico" tal como se usa en el presente documento, se refiere a la acción de dos agentes tales como, por ejemplo, el COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el ANTICUERPO A, que producen un efecto, por ejemplo, ralentizar la progresión sintomática del cáncer o los síntomas del mismo, que es mejor que la adición simple de los efectos de cada uno de los fármacos administrados por sí mismos. Un efecto sinérgico se puede calcular, por ejemplo, usando métodos adecuados tales como la ecuación sigmoideal Emax (Holford, N. H. G. y Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), la ecuación de aditividad de Loewe (Loewe, S. y Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) y la ecuación de efecto mediano (Chou, T. C. y Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)). Cada ecuación mencionada anteriormente se puede aplicar a
40 datos experimentales para generar un gráfico correspondiente para ayudar a evaluar los efectos de la combinación de fármacos. Los gráficos correspondientes asociados a las ecuaciones mencionadas anteriormente son la curva de efecto de la concentración, la curva del isoblograma y la curva del índice de combinación, respectivamente.
45

Métodos de tratamiento que usan una combinación de inhibidor de MEK y un inhibidor de IGF1R

50 También se describe en el presente documento un método de tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite mediante la administración de una combinación de COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A al sujeto que lo necesite.

También se describe un método de tratamiento de cáncer en un sujeto (por ejemplo, paciente) mediante la administración al sujeto que necesite tal tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz o dosis de una
55 combinación de COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A.

También se describe un método para tratar cáncer mediante la administración al sujeto que necesite tal tratamiento de una cantidad de COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A que es en conjunto terapéuticamente eficaz para dicho tratamiento.
60

65 Los ejemplos de tipos de cáncer que se pueden tratar con la combinación de la presente invención incluye, sin limitación, cáncer de pulmón, cáncer óseo, LMMC, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer del sistema nervioso central (SNC), cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, melanoma, cáncer colorrectal, testicular, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva),

enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de las glándulas tiroideas, paratiroides o suprarrenal), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal).

5 En determinadas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido.

Los ejemplos adicionales de tipos de cáncer que se pueden tratar con la combinación de la presente invención incluyen, sin limitación, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con SIDA, astrocitoma cerebelar infantil, astrocitoma cerebral infantil, carcinoma basocelular, cáncer del conducto biliar extrahepático, osteosarcoma/histiocitoma fibroso óseo maligno, tumores cerebrales (por ejemplo, glioma del tallo cerebral, astrocitoma cerebelar, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, glioma de la vía visual e hipotalámica, adenomas/tumores carcinoides bronquiales, tumor carcinoide, tumor carcinoide gastrointestinal, linfoma primario del sistema nervioso central, astrocitoma cerebelar, astrocitoma cerebral/glioma maligno, cáncer de cuello de útero, cánceres infantiles, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, ependimoma, familia de tumores de Ewing, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadal, cáncer del conducto biliar extrahepático, melanoma intraocular (cáncer de ojo), retinoblastoma (cáncer de ojo), cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores de células germinales (por ejemplo, extracraneales, extragonadales y de ovario), tumor trofoblástico gestacional, glioma (por ejemplo, de tallo cerebral adulto e infantil, de astrocitoma cerebral infantil, de la vía visual e hipotalámica infantil), tricoleucemia, cáncer hepatocelular, cáncer hipofaríngeo, glioma de la vía hipotalámica y visual, insulinoma (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, leucemia (por ejemplo, linfoblástica aguda, mielóide aguda, linfocítica crónica, mielógena crónica y tricoleucemia), cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, linfoma (por ejemplo, relacionados con SIDA, de Burkitt, cutáneo de linfocitos T, no hodgkiniano, y primario del sistema nervioso central), macroglobulinemia de Waldenstrom, histiocitoma fibroso maligno del hueso/osteosarcoma, meduloblastoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico primario oculto, síndrome neoplásico endocrino múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielógena, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, cáncer epitelial ovárico, tumor de células germinales ováricas, tumor de ovario de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, insulinoma, cáncer paratiroideo, feocromocitoma, pineoblastoma, tumor de hipófisis, blastoma pleuropulmonar, cáncer de células transicionales del uréter, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, síndrome de Sezary, cáncer de piel no melanoma, carcinoma de piel de células de Merkel, carcinoma de células escamosas, cáncer de testículos, timoma, tumor trofoblástico gestacional y tumor de Wilms.

En una realización preferida, los cánceres que se pueden tratar con la combinación de la presente invención incluyen, sin limitación, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de ovario y melanoma.

El cáncer a tratar puede tener una alteración genética en la vía de transducción de señal RAS/RAF/MEK tal como, por ejemplo, una mutación de HRAS, KRAS, NRAS o BRAF o una amplificación génica. En una realización, el cáncer a tratar tiene una mutación de KRAS, por ejemplo, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de ovario y melanoma con KRAS mutado. En una realización adicional, el cáncer a tratar tiene una mutación de BRAF (por ejemplo, BRAF^{V600}), por ejemplo, melanoma.

En determinadas realizaciones, el cáncer es un cáncer con EGFR amplificado, con KRAS mutado, con NRAS mutado o con BRAF mutado. Los cánceres adecuados con KRAS mutado, NRAS mutado y BRAF mutado (por ejemplo, BRAF^{V600}) incluyen, sin limitación, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de ovario y melanoma.

En determinadas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en adenocarcinoma colorrectal, adenocarcinoma pancreático metastásico con KRAS mutado y/o melanoma con BRAF^{V600} mutante.

La expresión "cáncer con KRAS mutado" se refiere a un cáncer en el que las células cancerosas comprenden una mutación activadora en la pequeña guanidina trifosfatasa (GTPAsa) de la familia RAS, KRAS.

La expresión "cáncer con NRAS mutado" se refiere a un cáncer en el que las células cancerosas comprenden una mutación activadora en la pequeña guanidina trifosfatasa (GTPAsa) de la familia de cinasas RAS, NRAS. NRAS es también conocido como un homólogo de RAS viral (v-ras) de neuroblastoma.

La expresión "cáncer con BRAF mutado" se refiere a un cáncer en el que las células cancerosas comprenden una mutación activadora en la serina/treonina proteína cinasa, B-Raf.

La expresión "inhibidor de BRAF" se refiere a un compuesto o agente que inhibe, disminuye, baja o reduce al menos una actividad de cualquiera de las isoformas o mutantes de la cinasa BRAF. Los ejemplos de inhibidores de BRAF incluyen, aunque no de forma limitativa, GSK2118436, PLX4720 y PLX4032.

La expresión "cáncer con EGFR amplificado" se refiere a un cáncer en el que las células cancerosas comprenden

una amplificación del dominio de tirosina cinasa de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), por ejemplo, EGFR1, EGFR2 o EGFR3.

5 La expresión "inhibidor de EGFR" se refiere a un compuesto que inhibe, disminuye, baja o reduce al menos una actividad de un receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los ejemplos de inhibidores de EGFR incluyen, aunque no de forma limitativa, [6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolin-4-il]-(3-etinilfenil)amina (también conocido como OSI-774), erlotinib, CI-1033 (anteriormente conocido como PD183805), AG-1478, CGP-59326, PKI-166, EKB-569, lapatinib o ditosilato de lapatinib; y gefitinib, AG490 (una tirfostina), ARRY-334543, BIBW-2992, EKB-569, ZD6474, BMS-599626 (Bristol-Myers Squibb), cetuximab y MDX-447.

10 La estructura de los agentes activos identificada por los números de código, nombres genéricos o nombres comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "El índice Merck" o de bases de datos, por ejemplo, patentes internacionales (por ejemplo, publicaciones mundiales de IMS).

15 También se describe un método para tratar cáncer mediante la administración al sujeto que necesite tal tratamiento de una cantidad de COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A que es en conjunto terapéuticamente eficaz para dicho tratamiento.

20 En una realización adicional, el COMPUESTO A y el ANTICUERPO A están en una única formulación o una forma de dosificación unitaria. En una realización adicional, el COMPUESTO A y el ANTICUERPO A están en formulaciones o formas de dosificación unitaria separadas.

25 En una realización adicional, el COMPUESTO A y/o el ANTICUERPO A se administran sustancialmente al mismo tiempo. En una realización adicional, el COMPUESTO A y/o el ANTICUERPO A se administran en momentos diferentes. En una realización adicional, el COMPUESTO A se administra al sujeto antes de la administración de ANTICUERPO A. En una realización adicional, el ANTICUERPO A se administra al sujeto antes de la administración de COMPUESTO A.

30 También se describe un método para el tratamiento de un cáncer que es resistente o refractario al tratamiento anterior con un modulador de EGFR, un inhibidor de IGF1R o un inhibidor de BRAF que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite.

35 También se describe un método para tratar un cáncer que es resistente o refractario al tratamiento con el ANTICUERPO A inhibidor de IGF1R que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite.

40 También se describe un método para el tratamiento de cáncer que es resistente o refractario al tratamiento con el ANTICUERPO A inhibidor de IGF1R mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 También se describe un uso de la combinación farmacéutica que comprende COMPUESTO A o una sal terapéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A para la fabricación de una preparación farmacéutica o medicamento para el tratamiento de cáncer. En una realización, el cáncer a tratar es un cáncer identificado anteriormente.

50 También se describe el uso de una combinación farmacéutica que comprende COMPUESTO A o una sal terapéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A para la fabricación de una preparación farmacéutica o medicamento para el tratamiento de cáncer que es resistente o refractario al tratamiento con un modulador de EGFR, inhibidor de IGF1R o inhibidor de BRAF. En una realización, el cáncer a tratar es un cáncer identificado anteriormente.

55 También se describe el uso de COMPUESTO A para el tratamiento de cáncer que es resistente o refractario al tratamiento con el ANTICUERPO A inhibidor de IGF1R.

60 La presente invención comprende una combinación farmacéutica que comprende el COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el ANTICUERPO A inhibidor de IGF1R para su uso en el tratamiento de cánceres que son resistentes o refractarios para las terapias actualmente disponibles, por ejemplo, EGFR amplificado, cánceres con KRAS mutado, cánceres con NRAS mutante y con BRAF mutado que son resistentes o refractarios a inhibidores de EGFR, inhibidores de IGF1R o inhibidores de BRAF, en un sujeto que lo necesite.

Dosificaciones

65 La dosis óptima de la combinación de agentes para el tratamiento de enfermedades se puede determinar de manera empírica para cada individuo usando métodos conocidos y dependerá de una variedad de factores, incluyendo, aunque sin limitación, el grado de avance de la enfermedad; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el

género y la alimentación del individuo; el tiempo y la vía de administración; y otras medicaciones que esté tomando el individuo. Las dosificaciones óptimas se pueden establecer usando ensayos y procedimientos habituales que son bien conocidos en la materia.

5 La cantidad de agentes de combinación que se pueden combinar con los materiales de vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del individuo tratado y el modo particular de administración. En algunas realizaciones, las formas de dosificación unitaria que contienen la combinación de agentes tal como se describe en el presente documento contendrán las cantidades de cada agente de combinación que se administran típicamente cuando los agentes se administran solos.

10 La frecuencia de dosificación puede variar dependiendo del compuesto usado y la afección particular a tratar o prevenir. En general, se prefiere el uso de la dosificación mínima que es suficiente para proporcionar una terapia eficaz. Generalmente se puede controlar la eficacia terapéutica en los pacientes usando ensayos adecuados para la afección que se está tratando o previniendo, que serán familiares para aquellos expertos en la materia.

15 La forma de dosificación se puede preparar mediante diversas técnicas de mezcla, molienda y fabricación fácilmente evidentes para los expertos en la química de las formulaciones de fármacos.

20 La forma de dosificación oral que contiene la combinación de agentes o agentes individuales de la combinación de agentes puede estar en la forma de microcomprimidos encerrados dentro de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina. Para esto, se puede usar una cápsula de gelatina como la que se emplea en formulaciones farmacéuticas, tal como la cápsula de gelatina dura conocida como CAPSUGEL, disponible por Pfizer.

25 Muchas de las formas de dosificación oral útiles en el presente documento contienen la combinación de agentes o agentes individuales de la combinación de agentes en la forma de partículas. Tales partículas se pueden comprimir en un comprimido, presente en un elemento central de una forma de dosificación recubierta, tal como una forma de dosificación enmascarada con sabor, una forma de dosificación recubierta a presión, o una forma de dosificación entérica recubierta, o puede estar contenida en una cápsula, una forma de dosificación de bomba osmótica u otra forma de dosificación.

30 Los compuestos del fármaco de la presente invención (por ejemplo, el COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el ANTICUERPO A) están presentes en las combinaciones (fijas o no fijas), formas de dosificación, composiciones farmacéuticas y formulaciones farmacéuticas desveladas en el presente documento en una proporción en el intervalo de 100:1 a 1:100. Por ejemplo, la proporción de COMPUESTO A: ANTICUERPO A puede estar en el intervalo de 1:100 a 1:1, por ejemplo, 1:100, 1:90, 1:80, 1:70, 1:60, 1:50, 1:40, 1:30, 1:20, 1:10, 1:5, 1:2 o 1:1. En otro ejemplo, la proporción de ANTICUERPO A: COMPUESTO A puede estar en el intervalo de 1:100 a 1:1, por ejemplo, 1:100, 1:90, 1:80, 1:70, 1:60, 1:50, 1:40, 1:30, 1:20, 1:10, 1:5, 1:2 o 1:1.

40 Las proporciones óptimas, dosificaciones individuales y combinadas, y las concentraciones de los compuestos del fármaco que producen eficacia sin toxicidad se basan en la cinética de los principios activos y la disponibilidad de los sitios diana y se determinan usando métodos conocidos por los expertos en la materia.

45 Las composiciones farmacéuticas o combinaciones proporcionadas en el presente documento (es decir, el COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el ANTICUERPO A) se puede ensayar en estudios clínicos. Los estudios clínicos adecuados pueden ser, por ejemplo, estudios abiertos de incremento gradual de la dosis en pacientes con cáncer. Tales estudios comprueban en particular la sinergia de los principios activos de la combinación de la invención. Los efectos beneficiosos en cáncer se pueden determinar directamente mediante los resultados de estos estudios que se conocen como tal por un experto en la materia. Tales estudios pueden ser, en particular, adecuados para comparar los efectos de una monoterapia usando los principios activos y una combinación de la invención. En una realización, la dosis de COMPUESTO A se aumenta gradualmente hasta que se alcanza la dosificación máxima permitida, y el ANTICUERPO A se administra con una dosis fija. Como alternativa, el COMPUESTO A se puede administrar en una dosis fija y la dosis de ANTICUERPO A se puede aumentar gradualmente. Cada paciente puede recibir dosis de los compuestos bien diariamente o de manera puntual. La eficacia del tratamiento se puede determinar en tales estudios, por ejemplo, tras 12, 18 o 24 semanas mediante la evaluación de la puntuación de los síntomas cada 6 semanas.

60 La administración de una terapia de combinación de la invención puede dar como resultado no solo un efecto beneficioso, por ejemplo un efecto terapéutico sinérgico, por ejemplo con relación a aliviar, retrasar la progresión de o inhibir los síntomas, pero también en efectos supresores beneficiosos adicionales, por ejemplo, menos efectos secundarios, una mejora de la calidad de vida o un descenso de la morbilidad, comparado con una monoterapia que aplica solo uno de los principios farmacéuticamente activos usados en la combinación de la invención.

65 Un beneficio adicional puede ser que se pueden usar dosis más bajas de los principios activos de la combinación de la invención, por ejemplo, que las dosificaciones requeridas no solo sean a menudo más pequeñas sino que también se puedan aplicar con menor frecuencia, que puedan disminuir la incidencia o gravedad de los efectos secundarios. Esto es de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes a tratar.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una combinación farmacéutica que comprende una cantidad, que puede ser terapéuticamente eficaz en conjunto en el direccionamiento o la prevención de cáncer, por ejemplo, un cáncer con EGFR amplificado, con KRAS mutado, con NRAS mutado o con BRAF mutado. En esta combinación, el COMPUESTO A y el ANTICUERPO A se pueden administrar juntos, uno detrás de otro o de manera separada en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

Las composiciones farmacéuticas para la administración separada (o dosis no fija) de ambos compuestos, o para la administración en una combinación fija, es decir, una única composición que comprende ambos compuestos de acuerdo con la invención se puede preparar de una manera conocida *per se* y son aquellas adecuadas para la administración enteral, tal como oral o rectal, y administración parenteral en mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo seres humanos, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un solo compañero de combinación farmacológicamente activo, por ejemplo, tal como se indica anteriormente, o en combinación con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para la aplicación enteral o parenteral.

En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o una formulación farmacéutica que comprende (a) COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) ANTICUERPO A, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En una realización adicional, la presente invención se refiere además a una composición farmacéutica o una formulación farmacéutica que comprende (a) COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) ANTICUERPO A, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de cáncer.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a (a) una combinación farmacéutica que comprende COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) una composición farmacéutica que comprende ANTICUERPO A administrado en composiciones farmacéuticas separadas a un sujeto que lo necesite.

Formulaciones

Las combinaciones de fármaco proporcionadas en el presente documento se pueden formular mediante una variedad de métodos evidentes para los expertos en la materia de formulación farmacéutica. Como se trató anteriormente, el COMPUESTO A y el ANTICUERPO A se pueden formular en la misma composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas para la administración individual. Las formulaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, formulaciones con recubrimiento a presión, soluciones intravenosas o suspensiones y otras formulaciones de fácil administración.

Se pueden administrar uno o ambos compañeros de combinación en una formulación farmacéutica que comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el compuesto. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua o las soluciones salinas acuosas y las soluciones de dextrosa y glicerol acuosas se emplean preferentemente como vehículos, particularmente para soluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticamente adecuados se describen en "Pharmaceutical Sciences" de Remington, por E. W. Martin.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas pueden contener, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 99,9 %, preferentemente desde aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 60 %, del principio(s) activo(s). Las formulaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para la administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios o ampollas. Si no se indica de otra forma, estos se preparan de una manera conocida *per se*, por ejemplo por medio de procedimientos convencionales de mezcla, granulado, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de un compañero de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación necesaria no constituya por sí mismo una cantidad eficaz ya que la cantidad eficaz necesaria se puede alcanzar mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

De acuerdo con la presente invención, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los compañeros de combinación de la invención de manera simultánea o de manera secuencial y en cualquier orden y los componentes se pueden administrar de manera separada o como una combinación fija. Como alternativa, una cantidad, que en conjunto es terapéuticamente eficaz para el tratamiento de cáncer, de cada compañero de combinación de la combinación de la invención se puede administrar de manera simultánea o secuencial y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar de manera separada o como una combinación fijada.

Por ejemplo, el método de tratamiento de una enfermedad puede comprender (i) la administración del primer agente en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo agente en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable, de manera simultánea o de manera secuencial en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces en conjunto, preferentemente en cantidades eficaces de manera sinérgica, por ejemplo, en dosificaciones diarias o de manera puntual correspondientes con las cantidades descritas en el presente documento. Los compañeros de combinación individuales de la combinación de la invención se pueden administrar de manera separada en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia o de manera concurrente en formas de combinación únicas o divididas. Además, el término administración también abarca el uso de un profármaco de un compañero de combinación que convierte *in vivo* al compañero de combinación como tal. Por lo tanto, la presente invención se entiende que abarca todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término "administración" debe interpretarse en consecuencia.

La dosificación eficaz de cada uno de los compañeros de combinación empleados en la combinación de la invención puede variar dependiendo del compuesto particular o la composición farmacéutica empleada, del modo de administración, de la afección a tratar, de la gravedad de la afección a tratar. Por tanto, el régimen de dosificación de la combinación de la invención se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un profesional clínico o facultativo experto puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de los únicos principios activos requeridos para aliviar, contrarrestar o detener el progreso de la afección. Un profesional clínico o facultativo experto también puede determinar fácilmente la dosificación eficaz usando las directrices de los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, del inglés *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) (véase por ejemplo, Therasse y col. 2000, JNCI 92:2, 205).

Las dosificaciones adecuadas para el COMPUESTO A usado en los procedimientos descritos en el presente documento son del orden de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg, (por ejemplo, aproximadamente 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90, 95, 100, 120, 140, 160, 180, 200, o 220 mg). En una realización preferida, el COMPUESTO A se administra a un sujeto a una dosificación de aproximadamente 15 mg, 30 mg, 45 mg o 60 mg.

Las dosificaciones adecuadas para el ANTICUERPO A usado en los procedimientos descritos en el presente documento son del orden de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90, 95, o 100 mg/kg). En una realización preferida, el ANTICUERPO A se administra a un sujeto a una dosificación de aproximadamente 9, 12 o 20 mg/kg.

Las frecuencias de administración adecuadas para el COMPUESTO A o el ANTICUERPO A usadas en los procedimientos descritos en el presente documento son del orden de aproximadamente 10 veces al día a aproximadamente una vez al mes (por ejemplo, aproximadamente 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 veces al día a aproximadamente 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 veces al mes).

En una realización, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 60 mg de COMPUESTO A se administran por vía oral dos veces al día a un sujeto. En otra realización, el ANTICUERPO A se administra por vía intravenosa dos veces al mes a entre aproximadamente 9 y aproximadamente 20 mg/kg.

La invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos. Los ejemplos no deberían interpretarse como una limitación adicional. Los efectos beneficiosos de la combinación de la invención también se pueden determinar mediante otros modelos de ensayo conocidos por el experto en la materia pertinente.

50 **Ejemplo 1. Síntesis del COMPUESTO A**

La síntesis del COMPUESTO A se describe en la Solicitud de Patente Internacional WO 03/077914 (PCT/US03/07864). La síntesis de este compuesto se describe a continuación.

55 *Ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitro-benzoico 2*

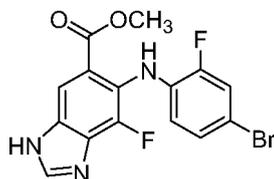
Se carga un matraz de fondo redondo con tres bocas de 3 litros con 125 ml de H₂SO₄. Se añade ácido nítrico fumante (8,4 ml, 199 mmol) y la mezcla se agita suavemente. se añade ácido 2,3,4-trifluorobenzoico 1 (25 g, 142 mmol) en porciones de 5 g durante 90 minutos. La solución amarillo pardo oscuro se agita durante 60 minutos, momento en el cual la reacción está completa. La mezcla de reacción se echa en 1 litro de mezcla hielo:agua y se extrae con dietiléter (3 x 600 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran bajo presión reducida para dar un sólido amarillo. El sólido se suspende en hexanos y se agita durante 30 minutos, tiempo tras el cual se filtra para dar 29 g (el 92 %) de producto limpio deseado como un sólido amarillento: se detecta MS APCI (-) *m/z* 220 (M-1).

Ácido 4-Amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 3

La solución de hidróxido de amonio (aproximadamente el 30 % en agua) (35 ml, 271 mmol) se añade a una solución de ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitro-benzoico **2** (15 g, 67,8 mmol) en 30 ml de agua a 0 °C con agitación. Al finalizar la adición de hidróxido de amonio, la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente con agitación. Tras 2,5 horas, la mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se añade cuidadosamente HCl concentrado hasta que el pH de la mezcla de reacción es cercano a 0. La mezcla de reacción se diluye en agua (30 ml) y se extrae con dietiléter (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran bajo presión reducida para dar 14 g (el 95 %) de producto puro deseado: se detecta MS APCI (-) *m/z* 217 (M-1).

Metiléster del ácido 4-Amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 4

Se añade una solución 2 M de diazometano de TMS en hexanos (6,88 ml, 13,75 mmol) a una suspensión de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico **3** (2,00 g, 9,17 mmol) en 25 ml de THF:MeOH a 4:1 a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Al finalizar la adición, la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. Tras 0,5 horas, el exceso de diazometano de TMS se destruye mediante la adición cuidadosa de ácido acético. La reacción entonces se concentra bajo presión reducida y se seca al vacío para dar 1,95 g (el 92 %) de producto puro deseado: se detecta MS APCI (-) *m/z* 231 (M-1).

**Metiléster del ácido 6-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (8d)****Etapas A: Metiléster del ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-fluorofenilamino)-5-nitro-benzoico 5b**

Se suspende metiléster del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico **4** (1,50 g, 6,46 mmol) en xilenos (7,5 ml) y se añade 2-fluoro-fenilamina (6,24 ml, 64,6 mmol). La mezcla de reacción se agita a 140 °C en N₂. Después de agitar durante 6 días, la reacción está completa. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con cloruro de metileno y se filtra a través de un tampón de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno (1 l) para dar un filtrado naranja. El filtrado se concentra mediante secado y después se tritura con dietiléter para producir un sólido amarillo brillante. La trituración se repite. El sólido amarillo se recoge para producir 1,08 g (el 52 %) del producto puro deseado. Se detecta MS APCI (-) *m/z* 322 (M-1).

Etapas B: Metiléster del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5 8d

El metiléster del ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-fluorofenilamino)-5-nitro-benzoico **5b** se convierte mediante procedimiento de reducción/ciclización y brominación para producir el producto deseado. MS ESI (+) *m/z* 382, 384 (M⁺, patrón de Br) detectado.

(2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (COMPUESTO A)

Una solución de metiléster del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**8d**), yodometano y carbonato de potasio en dimetilformamida se agita a 75 °C durante una hora. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con carbonato potásico acuoso saturado (2x), salmuera, y (Na₂SO₄) seco. La cromatografía ultrarrápida en columna (cloruro de metileno/acetato de etilo a 20:1) proporciona el compuesto 3-metil-3H-benzimidazol.

El compuesto 3-metil-3H-benzimidazol se disuelve en THF/agua a 2:1 y se añade NaOH (solución acuosa 1,0 M). Tras agitar durante dos horas se reduce la reacción a un cuarto del volumen inicial mediante una evaporación rotatoria y lo restante se diluye con agua. La solución acuosa se acidifica a pH 2 mediante la adición de HCl acuoso 1,0 M y se extrae con tetrahidrofurano/acetato de etilo (3x) a 1:1, (Na₂SO₄) seco y se concentra a presión reducida para proporcionar ácido carboxílico puro como un sólido blanquecino.

El ácido carboxílico, O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina, HOBt, trietilamina y EDCI se disuelven en dimetilformamida y se agitan a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua (3x) carbonato de potasio saturado (2x), cloruro de amonio saturado (2x), salmuera, Na₂SO₄ seco y se concentra bajo presión reducida a un sólido blanquecino de (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico.

Se añade ácido clorhídrico (14 ml de solución acuosa 1,0 M, 14 mmol) a una suspensión del compuesto anterior en

etanol y se deja a la mezcla de reacción agitar durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra mediante secado por evaporación rotatoria y los sólidos se reparten entre acetato de etilo / tetrahidrofurano 3:1 y carbonato de potasio saturado. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo/tetrahidrofurano (3x) a 3:1, los orgánicos secos (Na₂SO₄) y se concentra a (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico.

Ejemplo 2. Estudio de fase Ib/II, abierto, multicéntrico de la combinación de inhibidor de MEK del COMPUESTO A y el inhibidor del receptor de factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF1R) en pacientes adultos con tumores sólidos avanzados seleccionados

Se lleva a cabo un estudio de fase Ib/II, abierto, multicéntrico que evalúa la eficacia y seguridad de la combinación del inhibidor de MEK del COMPUESTO A y el inhibidor del receptor de factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF1R) del ANTICUERPO A en pacientes adultos con tumores sólidos avanzados seleccionados. En primer lugar, se lleva a cabo un estudio de fase Ib de aumento gradual de la dosis para estimar la(s) dosis máxima(s) tolerada(s) (DMT) y/o para identificar la(s) dosis de fase II recomendadas (DF2R) para la combinación del inhibidor de MEK del COMPUESTO A y el inhibidor del receptor de factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF1R) del ANTICUERPO A en pacientes. En segundo lugar, se lleva a cabo una Fase II para evaluar la eficacia clínica y para evaluar adicionalmente la seguridad de esta combinación en pacientes seleccionados.

Estudio de aumento gradual de la dosis

Los pacientes con cánceres con KRAS o BRAF mutantes documentados, tales como cáncer colorrectal (CRC), cáncer de páncreas y melanoma u otros tumores sólidos avanzados, o cáncer de páncreas (independientemente del estado mutacional de KRAS o BRAFV600) están inscritos. Cada paciente inscrito está determinado a satisfacer los criterios específicos de inclusión/exclusión expuestos a continuación. Para el presente estudio de aumento gradual de la dosis, se inscribieron aproximadamente 15-25 pacientes.

En el presente estudio, el COMPUESTO A se administra como un comprimido oral de dos veces al día (BID) en ciclos de 28 días. El ANTICUERPO A se administra como una solución para infusión intravenosa cada dos semanas (Q2W) en los días 1 y 15 de todos los ciclos.

A todos los pacientes se les administra una dosis inicial de la combinación de 30 mg de COMPUESTO A BID y 12 mg/kg de ANTICUERPO A Q2W. La dosis se aumenta de manera continua hasta que se alcanza(n) la(s) DMT/DF2R. Los pacientes se dosifican con aumento gradual constante con el COMPUESTO A, y los pacientes se dosifican con el ANTICUERPO A de acuerdo con su peso corporal. Durante el aumento gradual de la dosis, solo un fármaco se aumenta una vez como sigue:

Nivel de dosis	COMPUESTO A en mg BID	COMPUESTO B en mg/kg Q2W
-1b* *	15	12
-1a*	30	9
Nivel 1 de dosis de partida	30	12
2	45	12
3	45	20
4	60	20
* los niveles de dosis "a" y "b" se pueden explorar en paralelo.		

La parte del estudio del aumento gradual de la dosis se orienta mediante un Modelo de Regresión Logística Bayesiano (MRLB). En todos los puntos temporales de decisión, el MRLB adaptado permite alteraciones en los aumentos de la dosis basados en las toxicidades limitantes de las dosis (TLD). No se permiten dosificaciones por debajo de 15 mg BID de COMPUESTO A o 9 mg/kg Q2W de ANTICUERPO A.

Las TLD se evalúan usando los criterios comunes de toxicidad para efectos adversos (CTCAE, del inglés *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*) del National Cancer Institute (NCI), versión 4.03. Los parámetros controlados en los pacientes son, por ejemplo, la exploración clínica, trastornos del sistema linfático y sanguíneo, trastornos cardíacos, trastornos vasculares, trastornos generales y afecciones en el lugar de administración, trastornos de piel y subcutáneos (por ejemplo, sarpullido o fotosensibilidad), hiperglucemia, trastornos gastrointestinales, bilirrubina en sangre, niveles de AST o ALT, fosfatasa alcalina sérica, lipasa sérica y/o amilasa sérica (asintomática), creatina sérica, CK/CPK sérica, RAN, recuento de plaquetas, intervalo QTc en el ECG, trastornos oculares (por ejemplo, retinopatía, visión borrosa, luces intermitentes, moscas flotantes), deficiencia auditiva y otras toxicidades hematológicas y no hematológicas.

La DMT se define como la dosificación más alta de fármaco de combinación que no provoca una TLD médicamente inaceptable en más del 35 % de los pacientes tratados en el primer ciclo de tratamiento. Dado que varias combinaciones pueden corresponderse con esta definición, se pueden identificar más de una DMT con diferentes dosis de los fármacos de estudio. La metodología bayesiana adaptada proporciona una estimación de las

combinaciones de COMPUESTO A y ANTICUERPO A que no superan la DMT. Típicamente, la DMT es una dosis probada con máxima probabilidad de toxicidad dirigida (tasa de TLD entre el 16 % - 35 %). El uso del principio EWOC (siglas del inglés, *Escalation with overdose control*, aumento gradual con control de sobredosis) limita el riesgo de que una posible siguiente dosis exceda la DMT (Sección 10.4.2).

5 Los pacientes se retiran del estudio si: (a) tienen un retraso de la dosis de más de 21 días consecutivos del COMPUESTO A y/o más de 2 dosis consecutivas de ANTICUERPO A desde el día determinado para la siguiente dosis pautada, o (b) eventos adversos o valores de laboratorio anómalos. Cualquiera de los pacientes cuyo
10 tratamiento se interrumpe o se retira de manera permanente debido a un efecto adverso o a un problema de laboratorio clínicamente significativo se sigue durante al menos una vez a la semana por 4 semanas. Se permite un máximo de dos (2) reducciones de la dosis y, tras la reducción de la dosis, no se permite volver al aumento gradual de la dosis.

15 Criterios de inclusión y de exclusión:

Los criterios de inclusión para los pacientes son los siguientes:

- Edad \geq 18 años
- Pacientes masculinos o femeninos con (a) tumores sólidos avanzados (incluyendo, pero sin limitación, cáncer colorrectal (CRC), cáncer de páncreas y melanoma y otros tumores sólidos avanzados) con mutaciones somáticas de KRAS o BRAFV600 documentadas en tejido tumoral, o (b) adenocarcinoma metastático de páncreas independientemente del estado mutacional de KRAS o BRAFV600. En Fase II, estos criterios se modificaron tal como sigue: (a) Para el Grupo 1 solo - Pacientes con adenocarcinoma colorrectal con KRAS mutante, (b) Para el Grupo 2 solo - Pacientes con adenocarcinoma metastático de páncreas (adenocarcinoma independiente del estado mutacional de KRAS o BRAFV600, y (c) Para el Grupo 3 solo - Pacientes con melanoma con BRAFV600 mutante.
- Paciente con recidiva o progreso tras una terapia convencional o pacientes para los que no exista terapia anticancerígena convencional de acuerdo a la evaluación del investigador.
- Enfermedad medible tal como se determina mediante un grado de actividad (GA) \leq 2 del RECIST v1.1. de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las lesiones diana en zonas previamente irradiadas no deberían de seleccionarse salvo que exista una clara evidencia de progresión en tales lesiones.
- Función adecuada del órgano y parámetros de laboratorio tal como se definen mediante: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) \geq 1,5 x 10⁹/l; Hemoglobina (Hgb) \geq 9 g/dl; plaquetas (PLT) \geq 100 x 10⁹/l sin transfusiones en 21 días antes del primer tratamiento; AST/SGOT y/o ALT/SGPT \leq 2,5 x LSN (límite superior del normal) o \leq 5 x LSN si están presentes metástasis en el hígado; bilirrubina sérica \leq 2 x LSN; creatinina sérica \leq 1,5 x LSN o CrCl \geq 50 % LIN (límite inferior del normal) calculado o medido directamente; Prueba de embarazo en suero negativa.
- Recuperación de todos los EA de terapias anticancerígenas previas, incluyendo la cirugía y radioterapia, a los valores de partida o a un grado \leq 1 de los CTCAE, excepto para la alopecia.
- Prueba de embarazo en suero negativa (β hCG) en 72 horas antes de comenzar el tratamiento del estudio en todas las mujeres premenopáusicas y en mujeres de menos de 12 meses tras la aparición de la menopausia.

Los criterios de inclusión para los pacientes son los siguientes:

- Terapia previa con cualquier inhibidor de MEK o inhibidor de IGF1R.
- Antecedentes o evidencia real de retinopatía serosa central (RSC), oclusión de la vena retiniana (OVR) o enfermedad degenerativa retiniana (EDR)
- Pacientes con antecedentes conocidos de reacciones graves a los anticuerpos monoclonales
- Pacientes con tumor primario del SNC o con implicación tumoral del SNC, salvo que el paciente padezca tumor metastático del SNC y se satisfagan los siguientes criterios adicionales: (a) 4 semanas desde la finalización de la terapia anterior (incluyendo la radiación y/o cirugía), (b) clínicamente estable con respecto al tumor del SNC en el momento de la entrada en el estudio, (c) no recibir terapia de esteroides, y (d) no recibir medicamentos anticonvulsivos (que se iniciaron para las metástasis cerebrales).
- Pacientes que han recibido tratamiento anticancerígeno sistémico anterior en los siguientes marcos temporales: (a) Quimioterapia cíclica en un período de tiempo que es más corto que la duración del ciclo usado para ese tratamiento (por ejemplo, 6 semanas para nitrosourea, mitomicina-C) antes de comenzar el tratamiento del estudio, y (b) terapia biológica (por ejemplo, anticuerpos), fármacos de moléculas pequeñas continua o intermitente o cualquier otro agente en investigación en un período de tiempo que sea \leq 5 T1 / 2 o \leq 4 semanas (lo que sea más corto) antes de iniciar el tratamiento del estudio.
- Pacientes que han recibido radioterapia \leq 4 semanas antes de comenzar el estudio del fármaco, que no se han recuperado de los efectos secundarios de tal terapia y/o a quienes les han irradiado \geq 30 % de la médula ósea.
- Pacientes que han sido sometidos a una cirugía mayor \leq 4 semanas antes de comenzar el tratamiento del estudio o que no se han recuperado de los efectos secundarios de dicho procedimiento.
- Antecedentes de acontecimientos tromboembólicos que requieren terapia de anticoagulación de dosis completa en cualquier momento antes de la inscripción
- Cardiopatías clínicamente significativas o deterioro de la función cardíaca. Los pacientes con diabetes mellitus que requieren tratamiento con insulina y/o con síntomas clínicos o con glucosa en plasma en ayunas $>$ 160 mg/dl

(8,9 mmol/l).

- Pacientes con neuropatía periférica con Grado ≥ 2 de CTCAE.
- Pacientes con diarrea con Grado ≥ 2 de CTCAE.
- Pacientes con pancreatitis aguda o crónica.
- 5 • Pacientes con drenaje biliar externo.
- Cualquier otra afección que pudiera, a juicio del investigador, contraindicar la participación del paciente en el estudio clínico debido a problemas de seguridad o del cumplimiento de los procedimientos del estudio clínico, por ejemplo, infección/inflamación, obstrucción intestinal, incapacidad de asimilar la medicación oral, problemas sociales/psicológicos.
- 10 • Deterioro de la función GI o enfermedad GI que puede alterar de manera significativa la absorción de COMPUESTO A oral (por ejemplo, enfermedad ulcerosa, náuseas descontroladas, vómitos, diarrea, síndrome de malabsorción o resección del intestino delgado).
- Pacientes tratados con factores de crecimiento que estimulan colonias hematopoyéticas (por ejemplo, G-CSF, GM-CSF, M-CSF) ≤ 2 semanas antes de comenzar el estudio del fármaco. La eritropoyetina o darbepoyetina se permite siempre que se haya iniciado al menos 2 semanas antes de la inscripción en el estudio.
- 15 • Pacientes que han corticoesteroides sistémicos ≤ 2 semanas antes de comenzar el estudio del fármaco o que no se han recuperado por completo de los efectos secundarios de dicho tratamiento.
- Antecedentes de otra neoplasia en 2 años, excepto el carcinoma basocelular curado de la piel o el carcinoma escindido in situ del cuello uterino.
- 20 • Serología positiva conocida para VIH, Hepatitis B activa y/o infección por Hepatitis C activa.
- Mujeres embarazadas o en estado de lactancia (lactantes), en las que el embarazo se define como el estado de una mujer tras la concepción y hasta la finalización de la gestación, confirmado mediante un ensayo de laboratorio hCG positivo (> 5 mU/ml).
- 25 • Mujeres en edad fértil, definidas como todas las mujeres fisiológicamente capaces de quedarse embarazadas, no se les permite participar en el presente estudio SALVO que estén usando procedimientos altamente eficaces de contracepción a lo largo del estudio y durante 30 días tras la interrupción del fármaco de estudio.

Estudio de eficacia

30 Tras la declaración de la DMT/DF2R, los pacientes se inscriben en tres grupos de Fase II para evaluar la eficacia de la combinación: (a) El Grupo 1 consiste en pacientes con adenocarcinoma colorrectal con KRAS mutante, (b) el Grupo 2 consiste en pacientes con adenocarcinoma metastático del páncreas, y (c) el Grupo 3 consiste en pacientes con melanoma con BRAF^{V600} mutante. Aproximadamente 20-30 pacientes se inscriben en cada uno de los Grupos 1, 35 2 y 3.

A los pacientes se les administra una dosificación adecuada de la combinación de COMPUESTO A y ANTICUERPO A tal como se define en el estudio de Fase Ib de aumento gradual de la dosis.

40 La eficacia de la combinación administrada de COMPUESTO A y ANTICUERPO A se evalúa mediante la comparación de la progresión del tumor desde el nivel de partida/selección. Todos los lugares posibles de lesiones tumorales se evalúan a niveles de partida/selección mediante técnicas radiológicas (por ejemplo, obtención de imágenes de TC o RMI) o exploración física (por ejemplo, nódulos subcutáneos y lesiones cutáneas medibles). Los procedimientos de medida siguen los criterios para tumores sólidos de RECIST versión 1.1. Mientras estaban inscritos en el estudio, las evaluaciones de los tumores de seguimiento se realizan después de completar 6 semanas 45 de tratamiento (ciclo 2, día 15), 10 semanas de tratamiento (ciclo 3, día 15), 16 semanas de tratamiento (ciclo 5, día 1), 22 semanas de tratamiento (ciclo 6, día 15), 28 semanas de tratamiento (ciclo 14, día 1) y cada 12 semanas después (comienzo de cada 3er ciclo) y al final de la visita al tratamiento.

50 Los pacientes se tratan hasta que se da la progresión de la enfermedad, desarrollan toxicidad inaceptable, o se retiran del consentimiento informado, cualquiera de lo que ocurra antes. Se hace un seguimiento de todos los pacientes - como mínimo, los pacientes deben completar las evaluaciones del seguimiento de seguridad 30 días después de la última dosis del tratamiento de estudio. Los pacientes que no progresan en el momento de la interrupción del tratamiento del estudio se siguen radiológicamente para el estado de la enfermedad y los pacientes de fase II se siguen para la supervivencia. El estudio termina tras la finalización del periodo de seguimiento del 55 último paciente tratado con la combinación. Sin embargo, la seguridad y eficacia de la combinación se evalúa con los datos de los ensayos clínicos obtenidos antes del final del estudio.

Ejemplo 3. Efecto de la combinación de COMPUESTO A y ANTICUERPO A en la proliferación de líneas celulares cancerosas de páncreas con KRAS mutante

60 Se realizó un ensayo de proliferación celular para investigar la actividad de la combinación de COMPUESTO A y ANTICUERPO A en la proliferación inducida por factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF1) en líneas celulares con mutante de KRAS Miapaca-2 y AsPC-1. Para evaluar el efecto de la combinación de una manera no sesgada, y para identificar efectos sinérgicos a diferentes concentraciones, se llevó a cabo el estudio usando un esquema de 65 "matriz de dosis" (descrito en detalle a continuación). Los resultados de estos experimentos, expuestos a continuación, demostraron que la combinación de COMPUESTO A y ANTICUERPO A inhibieron de manera

sinérgica la proliferación de Miapaca-2 y AsPC-1 inducida por IGF1 en ausencia de IGF 1, cuando se comparó con la actuación de cada agente por separado.

Preparación de soluciones del compuesto

5 El COMPUESTO A (10 mM) se almacenó en alícuotas a -20 °C. El ANTICUERPO A (0,2 mM en BSA al 1 %) se almacenó en alícuotas a 4 °C. El factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF1; Sistema R&D, n.º de cat. 291-G1) se reconstituyó a 100 ug/ml en solución salina tamponada con fosfato (PBS) estéril.

10 Cultivo celular

Las líneas celulares Miapaca-2 y AsPC-1 de células cancerosas de páncreas con KRAS mutante se cultivaron en medio DMEM (n.º de cat. ATCC 30-2002) y RPMI-1640 (n.º de cat. ATCC 30-2001) más suero bovino fetal al 10 % (FBS; n.º de cat. Invitrogen 10099-141) tal como recomienda el proveedor. Las células se cultivaron en matraces T-150 usando técnicas convencionales de cultivo celular y se dividieron al alcanzar una confluencia del 80 %. Se usó TryPLE Express (Invitrogen n.º 12604-013, sin rojo fenol) se usó para toda la disociación celular. El recuento celular y la viabilidad se midió usando exclusión de colorante Trypan con un contador ViCell (Beckman-Coulter). Se determinó que las células estaban sin micoplasma usando un procedimiento de detección por PCR (www.radil.missouri.edu).

20 Ensayo de viabilidad celular y ensayo de proliferación celular

Las células Miapaca-2 y AsPC-1 se tripsinizaron usando TryPLE Express y se colocaron (a 1200 células/pocillo) en placas negras de fondo transparente de 384 pocillos (Greiner) por triplicado (30 µl/pocillo en medio de cultivo). Se permitió que las células se adhirieran durante toda la noche seguido de 120 horas de incubación con diversas concentraciones de agentes inhibidores o combinaciones de agentes (10 µl/pocillo) en presencia o ausencia de IGF1. La viabilidad celular se determinó midiendo el contenido de ATP celular usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (CTG) (Promega). Cada tratamiento de agente único y de combinación se comparó con el control, o con células tratadas con un volumen equivalente del medio. Un volumen igual de los reactivos de CTG se añadió a cada pocillo al final del tratamiento del compuesto y se registró la luminiscencia en un lector de placas Envision (Perkin Elmer). Los valores de señal de luminiscencia reducidos o potenciados (respuestas) se calcularon en relación con las células sin tratar (control).

35 Procedimiento para calcular la eficacia de combinaciones de COMPUESTO A y ANTICUERPO A

Para evaluar la actividad antiproliferativa de COMPUESTO A con ANTICUERPO A de una manera no sesgada, así como para identificar efectos sinérgicos a diversas concentraciones, los estudios se llevaron a cabo usando una "matriz de dosis". Esta matriz de dosis utilizó diferentes permutaciones de agentes únicos diluidos de manera seriada (por ejemplo, el COMPUESTO A y el ANTICUERPO A). En ensayos de combinación, los agentes se aplicaron de manera simultánea y se evaluaron en presencia y ausencia de IGF1. El COMPUESTO A se sometió a una dilución seriada de 7 dosis 3X, con una alta dosis de 2,6 µM y una dosis baja de aproximadamente 3,5 nM. El ANTICUERPO A se sometió a una dilución seriada de 6 dosis 3X con una dosis alta de 566 nM y una dosis baja de aproximadamente 2,3 nM.

45 La interacción sinérgica de COMPUESTO A con ANTICUERPO A (analizada usando el software Chalice [CombinatoRx, Cambridge MA]) se calculó comparando la respuesta de una combinación con la respuesta del agente que actúa solo, frente al modelo de referencia de fármaco con su propio aditivo de dosis. Las desviaciones de los aditivos de dosis se evaluaron numéricamente con un índice de combinación (IC), que cuantifica la fuerza global del efecto de combinación. Este cálculo (esencialmente una puntuación de volumen) es como sigue: $V_{HSA} = \sum_{X,Y} \ln f_X \ln f_Y \cdot (I_{datos} - I_{HSA})$. El IC se calculó entre los datos y la superficie más alta de un agente único, se normalizó para los factores de dilución de agente único (véase, por ejemplo, Lehar J y col. (2009), "Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity", Nature Biotechnology 27: 659 - 66 (2009)).

55 Toda la evaluación de datos y la generación de gráficos se realizaron usando el software Microsoft Excel y el software Chalice.

Resultados

60 El porcentaje de inhibición de proliferación inducida por IGF1 de células Miapaca-2 y AsPC-1 en cada condición de la matriz de dosis se expone en la Figura 1. El COMPUESTO A presentó una actividad antiproliferativa dependiente de la concentración tanto en presencia como en ausencia de IGF1, y la adición de IGF1 pareció moderar ligeramente la actividad del único agente del COMPUESTO A. El ANTICUERPO A fue casi totalmente inactivo en presencia o ausencia de IGF1. La combinación de COMPUESTO A y ANTICUERPO A presentó un efecto sinérgico cuando se aplicó a células Miapaca-2 en ausencia de IGF1, tal como se evidencia mediante la diferencia en la inhibición de la proliferación celular presentada por cada agente por separado. La mejora de la inhibición del crecimiento se observó cuando se combinó COMPUESTO A de 288 nM - 2,6 µM con ANTICUERPO A de 189 nM - 566 nM (véase la Figura

1). Por el contrario, en presencia de IGF1, no se observó sinergia o mejora en la inhibición del crecimiento.

Estos datos demuestran que la combinación de COMPUESTO A y ANTICUERPO A inhibe de manera sinérgica el crecimiento de cánceres de páncreas con KRAS mutante en ausencia de señalización de IGF1. Por tanto, la combinación de COMPUESTO A y ANTICUERPO A representa un tratamiento mejorado para los cánceres de páncreas con KRAS mutante.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende:

- 5 a) el compuesto (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 b) el ANTICUERPO A, en el que el ANTICUERPO A es un anticuerpo que se une de manera específica al receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF1R), en el que el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera expuestas en la SEQ ID NO:1 y la SEQ ID NO:2, respectivamente.

10 2. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite.

15 3. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer óseo, LMMC, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de útero, cáncer del sistema nervioso central (SNC), cáncer de ovario, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de mama, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de testículos, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con SIDA, carcinoma basocelular, cáncer del conducto biliar extrahepático, tumores cerebrales, tumor carcinoide, tumor carcinoide gastrointestinal, cánceres infantiles, trastornos mieloproliferativos crónicos, ependimoma, familia de tumores de Ewing, retinoblastoma (cáncer de ojo), cáncer de vesícula biliar, tumores de células germinales, tumor trofoblástico gestacional, glioma, cáncer hepatocelular, cáncer hipofaríngeo, glioma de la vía hipotalámica y visual, sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, cáncer de labio y de la cavidad oral, macroglobulinemia de Waldenstrom, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, síndrome neoplásico endocrino múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, cáncer orofaríngeo, blastoma pleuropulmonar, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, síndrome de Sezary, carcinoma de células escamosas, timoma y tumor de Wilms, en los que el cáncer se selecciona de manera opcional del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de ovario y melanoma, en el que, de manera opcional, el cáncer es cáncer de páncreas, en el que, de manera opcional, el cáncer de páncreas es un cáncer de páncreas avanzado de manera local o un cáncer de páncreas con KRAS mutado.

35 4. (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ANTICUERPO A, en el que el ANTICUERPO A es un anticuerpo que se une de manera específica al receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF1R), en el que el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera expuestas en la SEQ ID NO: 1 y la SEQ ID NO:2 respectivamente, para su uso en un procedimiento de tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite.

45 5. (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A, en el que el ANTICUERPO A es un anticuerpo que se une de manera específica al receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF1R), en el que el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera expuestas en la SEQ ID NO: 1 y la SEQ ID NO: 2, respectivamente, para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 y en el que el COMPUESTO A y el ANTICUERPO A están en una formulación única o una forma de dosificación unitaria.

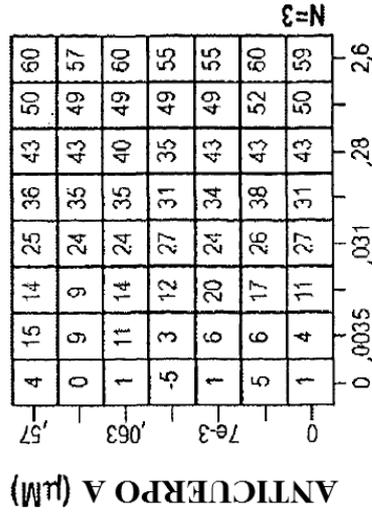
50 6. (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A, en el que el ANTICUERPO A es un anticuerpo que se une de manera específica al receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF1R), en el que el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera expuestas en la SEQ ID NO: 1 y la SEQ ID NO: 2, respectivamente, para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 y en el que el COMPUESTO A y el ANTICUERPO A están formulaciones separadas o formas de dosificación unitaria.

60 7. (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A, en el que el ANTICUERPO A es un anticuerpo que se une de manera específica al receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF1R), en el que el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera expuestas en la SEQ ID NO: 1 y la SEQ ID NO: 2, respectivamente, para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 y en el que el COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o el ANTICUERPO A se administran sustancialmente al mismo tiempo.

65 8. (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A, en el que el ANTICUERPO

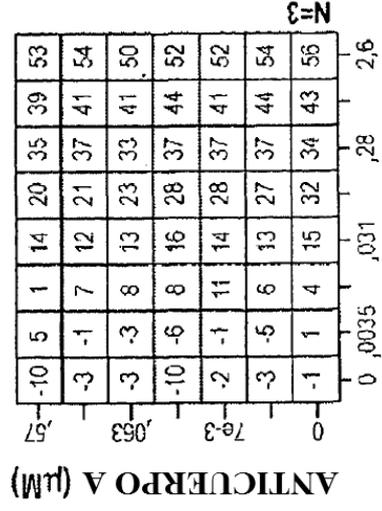
- 5 A es un anticuerpo que se une de manera específica al receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF1R), en el que el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera expuestas en la SEQ ID NO: 1 y la SEQ ID NO: 2, respectivamente, para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 y en el que el COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o el ANTICUERPO A se administran en momentos diferentes.
- 10 9. (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A, en el que el ANTICUERPO A es un anticuerpo que se une de manera específica al receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF1R), en el que el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera expuestas en la SEQ ID NO: 1 y la SEQ ID NO: 2, respectivamente, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-8 y en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer óseo, LMMC, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de útero, cáncer del sistema nervioso central (SNC), cáncer de mama, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de mama, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de testículos, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con SIDA, carcinoma basocelular, cáncer del conducto biliar extrahepático, tumores cerebrales, tumor carcinoide, tumor carcinoide gastrointestinal, cánceres infantiles, trastornos mieloproliferativos crónicos, ependimoma, familia de tumores de Ewing, retinoblastoma (cáncer de ojo), cáncer de vesícula biliar, tumores de células germinales, tumor trofoblástico gestacional, glioma, cáncer hepatocelular, cáncer hipofaríngeo, glioma de la vía hipotalámica y visual, sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, cáncer de labio y de la cavidad oral, macroglobulinemia de Waldenstrom, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, síndrome neoplásico endocrino múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, cáncer orofaríngeo, blastoma pleuropulmonar, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, síndrome de Sezary, carcinoma de células escamosas, timoma y tumor de Wilms.
- 15 20 25
- 30 10. (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A, en el que el ANTICUERPO A es un anticuerpo que se une de manera específica al receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF1R), en el que el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera expuestas en la SEQ ID NO: 1 y la SEQ ID NO: 2, respectivamente, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-9 y en el que el cáncer es resistente o refractario al tratamiento con un inhibidor de EGFR, un inhibidor de IGF1R o un inhibidor de BRAF.
- 35 40
- 45 11. (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A, en el que el ANTICUERPO A es un anticuerpo que se une de manera específica al receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF1R), en el que el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera expuestas en la SEQ ID NO: 1 y la SEQ ID NO: 2, respectivamente, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-10 en el que el COMPUESTO A se administra a una dosificación de entre aproximadamente 15 y 60 mg, de manera opcional, a una dosificación de entre 15 y 60 mg.
- 50 12. (2-hidroxietioxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ANTICUERPO A, en el que el ANTICUERPO A es un anticuerpo que se une de manera específica al receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF1R), en el que el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera expuestas en la SEQ ID NO: 1 y la SEQ ID NO: 2, respectivamente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-10 en el que el ANTICUERPO A se administra a una dosificación de entre aproximadamente 9 y 20 mg/kg, de manera opcional, a una dosificación de entre 9 y 20 mg/kg.

Células AsPC-1

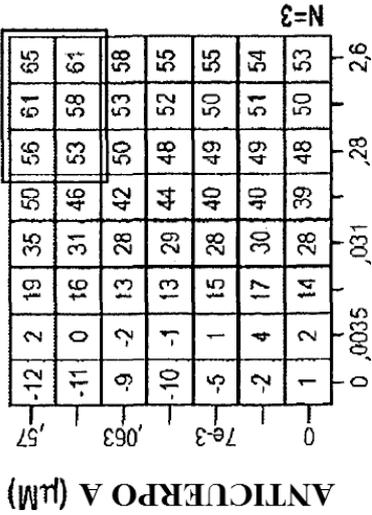


No
IGF-1

+100ng/ml
IGF-1



Células Miapaca-2



Sinergia

