

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 911**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2013 PCT/US2013/053619**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14025688**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2013 E 13748243 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2882440**

54 Título: **Combinaciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de B-Raf, un inhibidor de EGFR y opcionalmente un inhibidor de PI3K-alfa**

30 Prioridad:

07.08.2012 US 201261680473 P

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

26.06.2019

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CAPONIGRO, GIORDANO;
STUART, DARRIN y
MOUTOUH-DE PARSEVAL, LAURE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 717 911 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

Combinaciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de B-Raf, un inhibidor de EGFR y opcionalmente un inhibidor de PI3K-alfa

5

Campo de la invención

Una combinación de un inhibidor de B-Raf quinasa y un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR también conocido como ErbB-1 o HER-1) y, opcionalmente, un inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI 3-quinasas o PI3K) que se usa para el tratamiento de enfermedades proliferativas. La presente invención también se refiere a los usos de tal combinación en el tratamiento de enfermedades proliferativas; a composiciones farmacéuticas de la combinación de agentes y a métodos de tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad proliferativa que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de tal combinación al sujeto.

10

15 Antecedentes de la invención

Las proteínas quinasas representan una gran familia de proteínas que desempeñan un papel principal en la regulación de una amplia diversidad de procesos celulares y el mantenimiento del control sobre la función celular. Se ha observado una actividad de quinasa anómala en numerosas patologías que incluyen trastornos proliferativos benignos y malignos así como enfermedades que resultan de la activación inapropiada de los sistemas inmunitario y nervioso.

20

La familia Raf de serina/treonina quinasas incluye tres miembros: C-Raf (o Raf-1), B-Raf y A-Raf. La activación de alelos de B-Raf se identificó en ~70 % de los melanomas, un 40 % de carcinoma de tiroides papilar, un 30 % de carcinoma de ovario de bajo grado, y un 10 % de cánceres colorrectales. La mayoría de las mutaciones de B-Raf se encuentra en el dominio de quinasa, con una sustitución individual (V600E) dando cuenta de un 80 %. Las proteínas mutadas de B-Raf activan una ruta Raf-MEK-ERK a través de una actividad de quinasa elevada hacia MEK o a través de la activación de C-Raf. El inhibidor de B-Raf de la presente terapia de combinación inhibe los procesos celulares que implican B-Raf quinasa mediante el bloqueo de la cascada de señales en estas células cancerígenas y finalmente la inducción de estasis y/o muerte de las células. Los inhibidores de B-Raf útiles en las presentes combinaciones se describen en general y de forma específica en el documento de solicitud de patente PCT publicado WO2011/025927, que se incorpora por la presente por referencia.

25

30

Existen tres clases de PI3-quinasas (PI3K). Las enzimas de clase I consisten en heterodímeros que tienen un dominio regulador (p85) y una subunidad catalítica (p110), de las cuales existen cuatro isoformas: p110 α , p110 β , p110 δ y p110 γ . Las isoformas α y β se expresan de forma ubicua; α se une corrientemente abajo principalmente a tirosina quinasas receptoras, mientras que β puede mediar señales tanto de receptores acoplados a proteína G como de tirosina quinasas receptoras. Las isoformas δ y γ se expresan principalmente en linfocitos y desempeñan papeles importantes en la regulación de respuestas inmunitarias.

35

40

Una ganancia de función en la señalización de PI3K es común en numerosos tipos de cáncer humano e incluye la inactivación del gen supresor de tumores PTEN, la amplificación/sobreexpresión o mutaciones activantes de algunas tirosina quinasas receptoras (por ejemplo erbB3, erbB2, EGFR), la amplificación de regiones genómicas que contienen AKT, la amplificación de PIK3CA (el gen que codifica p110 α) y mutaciones en p110 α . Se ha descubierto recientemente que más de un 30 % de diversos tipos de tumores sólidos contienen mutaciones de PIK3CA. De estas frecuencias de mutación, PIK3CA es uno de los genes mutados más habitualmente identificados en los cánceres humanos. Los inhibidores de PI3K útiles en el presente método, que tienen actividad inhibitoria para la isoforma α de PI3-quinasas, se describen en el documento de Patente WO2010/029082 que se incorpora por la presente por referencia.

45

50

Los EGFR son receptores de transmembrana presente en las membranas celulares. Tienen un componente de unión extracelular, un componente transmembrana y un componente de tirosina quinasa intracelular. Los EGFR desempeñan un papel importante en el control del crecimiento celular normal, la apoptosis y otras funciones celulares. La desregulación de la actividad de EGFR puede conducir a una activación continua o anómala de los receptores que causan división celular no regulada.

55

Se conocen en la técnica inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Por lo general, son inhibidores de tirosina quinasa de molécula pequeña, tales como erlotinib y gefitinib, o anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales anti-EGFR tales como cetuximab y panitumumab, son inhibidores de EGFR especialmente útiles para su uso en la presente invención. Cetuximab, su preparación y su uso para el tratamiento de enfermedades proliferativas, se desvelan en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.217.866, que se incorpora en el presente documento por referencia. Panitumumab, su preparación y su uso para el tratamiento de enfermedades proliferativas, se desvelan en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.235.883, que se incorpora en el presente documento por referencia.

60

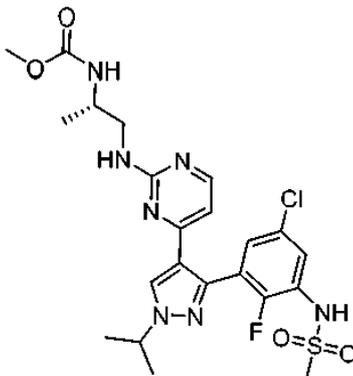
65

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una combinación terapéutica que comprende: (a) un inhibidor de B-Raf, (b) un inhibidor de EGFR y, opcionalmente, (c) un inhibidor de PI3K, útil para administración separada, simultánea o secuencial a un sujeto con necesidad de tratar o prevenir una enfermedad proliferativa.

5 La presente invención se refiere especialmente a una combinación terapéutica que comprende:

(a) un inhibidor de B-Raf de fórmula



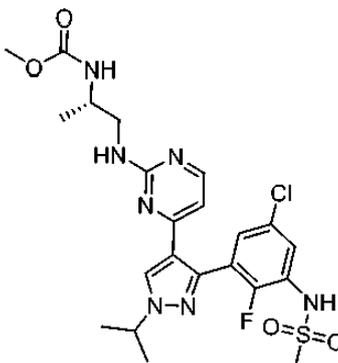
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (denominado en lo sucesivo en el presente documento Compuesto A),
 (b) un inhibidor de EGFR y, opcionalmente,
 (c) un inhibidor de PI3K.

15 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una combinación terapéutica que comprende: (a) un inhibidor de B-Raf, (b) un inhibidor de EGFR y, opcionalmente, (c) un inhibidor de PI3K, útil para administración separada, simultánea o secuencial a un sujeto con necesidad de tratar o prevenir una enfermedad proliferativa.

20 La presente invención se refiere especialmente a una combinación terapéutica que comprende:

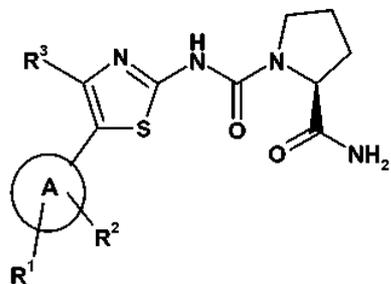
25 (a) un inhibidor de B-Raf de fórmula



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (denominado en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto A"),
 (b) un inhibidor de EGFR, en la que el inhibidor de EGFR es cetuximab o erlotinib, y, opcionalmente,
 (c) un inhibidor de PI3K, en especial el Compuesto B.

35 La presente invención se refiere especialmente a una combinación terapéutica en la que el inhibidor de EGFR es un inhibidor de tirosina quinasa, tal como erlotinib y especialmente en la que el inhibidor de EGFR es un anticuerpo monoclonal, por ejemplo, cetuximab.

Los inhibidores de PI3K se conocen en la técnica. El inhibidor de PI3K opcional es especialmente un inhibidor de PI3K- α selectivo que es un derivado de 2-carboxamida cicloaminourea que se describe en el documento de Patente WO2010/029082, en particular los compuestos de fórmula (I)



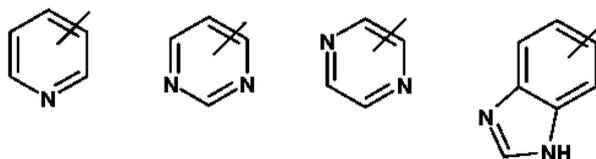
(I),

5

en la que

A representa un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en:

10



15

20

25

30

R₁ representa uno de los siguientes sustituyentes: (1) alquilo C1-C7 sin sustituir o sustituido, preferentemente sustituido, en el que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre uno o más, preferentemente de uno a nueve de los siguientes restos: deuterio, fluoro, o de uno a dos de los siguientes restos cicloalquilo C3-C5; (2) cicloalquilo C3-C5 opcionalmente sustituido en el que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre uno o más, preferentemente de uno a cuatro de los siguientes restos: deuterio, alquilo C1-C4 (preferentemente metilo), fluoro, ciano, aminocarbonilo; (3) fenilo opcionalmente sustituido en la que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre uno o más, preferentemente de uno a dos de los siguientes restos: deuterio, halo, ciano, alquilo C1-C7, alquil C1-C7-amino, di(alquil C1-C7)amino, alquil C1-C7-aminocarbonilo, di(alquil C1-C7)aminocarbonilo, alcoxi C1-C7; (4) amina opcionalmente mono o disustituida; en la que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre los siguientes restos: deuterio, alquilo C1-C7 (que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de deuterio, fluoro, cloro, hidroxilo), fenilsulfonilo (que está sin sustituir o sustituido con uno o más, preferentemente uno, alquilo C1-C7, alcoxi C1-C7, di(alquil C1-C7)amino-alcoxi C1-C7); (5) sulfonilo sustituido; en el que dichos sustituyentes se selecciona entre los siguientes restos: alquilo C1-C7 (que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de deuterio, fluoro), pirrolidino (que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de deuterio, hidroxilo, oxo; particularmente un oxo); (6) fluoro, cloro;

R₂ representa hidrógeno;

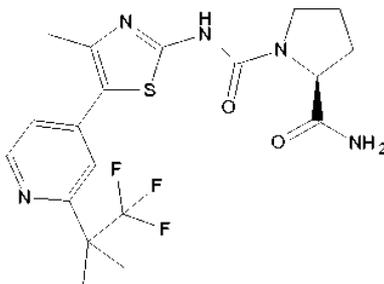
35

R₃ representa (1) hidrógeno, (2) fluoro, cloro, (3) metilo opcionalmente sustituido, en el que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre uno o más, preferentemente de uno a tres de los siguientes restos: deuterio, fluoro, cloro, dimetilamino.

Los radicales y los símbolos que se usan en la definición de un compuesto de fórmula I tienen los significados que se desvelan en el documento de Patente WO2010/029082.

40

Un inhibidor de PI3K preferente es un compuesto que se describe específicamente en el documento de Patente WO2010/029082. Un inhibidor de PI3K- α selectivo muy preferente de la presente invención es 2-amida 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula



(denominado en el presente documento "Compuesto B").

- 5 En lo sucesivo en el presente documento, las combinaciones dobles del Compuesto A y un inhibidor de EGFR, las combinaciones triples de un Compuesto A, un inhibidor de EGFR y un inhibidor de PI3K de Fórmula I y más específicamente las combinaciones dobles del Compuesto A y cetuximab y la combinación triple del Compuesto A, cetuximab y el Compuesto B, se denominarán COMBINACIÓN DE LA INVENCION.
- 10 La presente invención se refiere en particular a una COMBINACIÓN DE LA INVENCION útil para administración separada, simultánea o secuencial a un sujeto con necesidad de la misma para el tratamiento o la prevención de una enfermedad proliferativa.
- 15 La presente invención también se refiere a una COMBINACIÓN DE LA INVENCION para su uso en la preparación de una composición farmacéutica o medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad proliferativa en un sujeto con necesidad de la misma.
- 20 La presente invención se refiere además al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION para la preparación de una composición farmacéutica o medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad proliferativa.
- 25 La presente invención se refiere a un método de tratamiento de un sujeto que tiene una enfermedad proliferativa que comprende administrar a dicho sujeto una COMBINACIÓN DE LA INVENCION en una cantidad que es conjunta y terapéuticamente eficaz frente a una enfermedad proliferativa.
- 30 La presente invención proporciona además un envase comercial que comprende como agentes terapéuticos una COMBINACIÓN DE LA INVENCION, junto con instrucciones para administración simultánea, separada o secuencial de la misma para su uso en el retraso del progreso o el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
- 35 Los términos generales que se usan en el presente documento se definen con los siguientes significados, a menos que se indique de forma explícita de otro modo: las expresiones "que comprende" y "que incluye" se usan en el presente documento en sentido abierto y no limitante a menos que se indique de otro modo.
- Los términos "un", "uno", "una", "el" y "la" y las referencias similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se ha de interpretar que incluyen tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o quede contradicho claramente por el contexto. Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales, y similares, esto se toma como que significa también un único compuesto, sal, o similar.
- 40 El término "combinación" y las expresiones "combinación terapéutica" o "combinación farmacéutica", como se usan en el presente documento, definen una combinación fija en una forma unitaria de dosificación o un kit de partes para la administración combinada cuando se pueden administrar el Compuesto A y el Compuesto B de forma independiente en el mismo momento o por separado en intervalos de tiempo que permiten que los compañeros de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo sinérgico.
- 45 La expresión "composición farmacéutica" se define en el presente documento para referirse a una mezcla o solución que contiene al menos un agente terapéutico que se administra a un sujeto, por ejemplo, un mamífero o un ser humano, con el fin de prevenir o tratar una enfermedad o afección particular que afecta al mamífero.
- 50 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se define en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del juicio médico razonable, adecuados para entrar en contacto con los tejidos de un sujeto, por ejemplo, un mamífero o un ser humano, sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni otros problemas o complicaciones de acuerdo con una proporción beneficio/riesgo razonable.

La expresión "una preparación combinada" se define en el presente documento para referirse especialmente a un "kit de partes" en el sentido de que los compañeros de combinación (a) y (b) que se han definido anteriormente se puedan dosificar de forma independiente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los compañeros de combinación (a) y (b), es decir, de forma simultánea o en puntos temporales diferentes. Las partes del kit de partes se pueden administrar en ese caso, por ejemplo, de forma simultánea o cronológicamente espaciadas, es decir, en diferentes puntos temporales y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. La proporción de las cantidades totales del compañero de combinación (a) con respecto al compañero de combinación (b) que se administra en la preparación combinada puede variar, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes que se van a tratar o las necesidades de un paciente individual.

Las expresiones "administración conjunta" o "administración combinada", como se usan en el presente documento, se definen para incluir la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y se pretende que incluyan regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente mediante la misma ruta de administración o al mismo tiempo.

El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente documento comprende un tratamiento de mitigación, reducción o alivio de al menos un síntoma en un sujeto o efectuar un retraso del progreso de una enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la disminución de uno o varios síntomas de un trastorno o la erradicación completa de un trastorno, tal como cáncer. Dentro del significado de la presente invención, el término "tratar" también indica detener, retrasar el inicio (es decir, el periodo anterior a la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar una enfermedad. El término "proteger" se usa en el presente documento para indicar prevenir, retrasar o tratar, o todos, según sea apropiado, el desarrollo o la continuación o la grabación de una enfermedad en un sujeto.

La expresión "conjunta y terapéuticamente activos" o "efecto terapéutico conjunto" significa que los agentes terapéuticos se pueden dar por separado (de una forma cronológicamente gradual, en especial de una forma específica de secuencia) en intervalos de tiempo tales que prefieren, en el animal de sangre caliente, especialmente un ser humano, tratarse, aún muestran una interacción (preferentemente sinérgica) (efecto terapéutico conjunto). Si este es el caso, se puede determinar, entre otros, siguiendo los niveles en sangre, mostrando que ambos compuestos están presentes en la sangre del ser humano que se trata al menos durante ciertos intervalos de tiempo.

La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad clínicamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" de una combinación de agentes terapéuticos es una cantidad suficiente para proporcionar una mejora observable con respecto a los signos y síntomas observables clínicamente de la línea base de la enfermedad que se trata con la combinación.

El término "sujeto" o "paciente" como se usa en el presente documento incluye animales que son capaces de padecer o verse afectados por un cáncer o cualquier trastorno que implica, directa o indirectamente, un cáncer. Algunos ejemplos de sujetos incluyen mamíferos, por ejemplo seres humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas y animales no humanos transgénicos. En la realización preferente, el sujeto es un ser humano, por ejemplo, un ser humano que padece, se encuentra en riesgo de padecer, o es capaz de padecer potencialmente cánceres.

El término "alrededor" o "aproximadamente" tendrá el significado de dentro de un 10 %, más preferentemente dentro de un 5 %, de un valor o intervalo dado.

El Compuesto A y/o el Compuesto B se pueden administrar en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Una "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye sales de grupos ácidos y básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos de la presente invención son aquellas que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de acetato, benzoato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, lactato, maleato, mandelato, nitrato, oxalato, salicilato, succinato, y tartrato.

A menos que se especifique de otro modo, o se indique de forma clara mediante el texto, o no sea aplicable, la referencia a agentes terapéuticos útiles en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN incluye tanto la base libre de los compuestos, como la totalidad de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos.

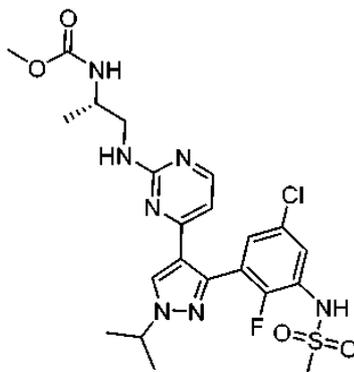
La presente invención se refiere en particular a una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN útil para el tratamiento o la prevención de una enfermedad proliferativa en un sujeto con necesidad de la misma. En esta realización de la

presente invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCION se usa para el tratamiento o la prevención de una enfermedad proliferativa que comprende administrar al sujeto una terapia de combinación, que comprende una cantidad eficaz de un Compuesto A y una cantidad eficaz de un inhibidor de EGFR, tal como un inhibidor de EGFR de anticuerpo monoclonal, en especial, cetuximab o panitumumab, en especial cetuximab. Preferentemente, estos agentes se administran en dosificaciones terapéuticamente eficaces que, cuando se combinan, proporcionan un efecto beneficioso. La administración puede ser separada, simultánea o secuencial.

La presente invención se refiere además a una COMBINACIÓN DE LA INVENCION útil para el tratamiento o la prevención de una enfermedad proliferativa en un sujeto con necesidad de la misma. En esta realización la presente invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCION se usa para el tratamiento o la prevención de una enfermedad proliferativa que comprende administrar al sujeto una terapia de combinación triple, que comprende una cantidad eficaz del Compuesto A, una cantidad eficaz de un inhibidor de EGFR, tal como un inhibidor de EGFR de anticuerpo monoclonal, en especial cetuximab o panitumumab, en especial cetuximab, y una cantidad eficaz de un inhibidor de PI3K- α selectivo, en especial un compuesto de Fórmula I, preferentemente el Compuesto B. Preferentemente, estos agentes se administran en dosificaciones terapéuticamente eficaces que, cuando se combinan, proporcionan un efecto beneficioso. La administración puede ser separada, simultánea y/o secuencial.

De ese modo, la presente invención se refiere lo más particularmente a una combinación de

(a) un inhibidor de B-Raf de fórmula

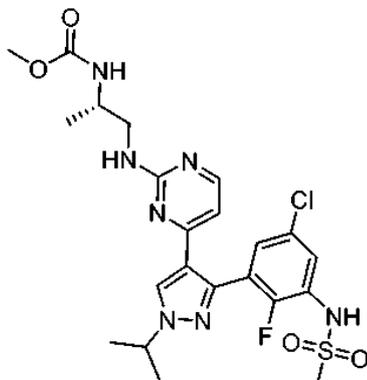


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(b) un inhibidor de EGFR que es cetuximab.

Además, la presente invención se refiere en particular a una combinación triple de

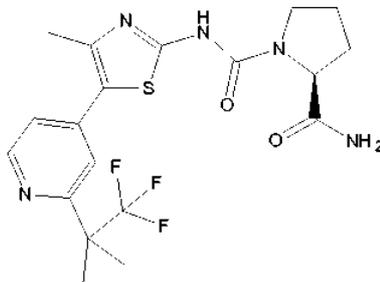
(a) un inhibidor de B-Raf de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(b) un inhibidor de EGFR que es cetuximab, y

(c) un inhibidor de PI3K de fórmula I, en especial un inhibidor de PI3K de fórmula



En una realización, la enfermedad proliferativa es cáncer. El término "cáncer" se usa en el presente documento para indicar una amplia diversidad de tumores, que incluyen todos los tumores sólidos y los tumores malignos hematológicos. Algunos ejemplos de tales tumores incluyen, pero no se limitan a, tumores benignos o malignos del cerebro, pulmón (en particular cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico), células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza y cuello, renal, riñón, uréter, ovario, próstata, colorrectal, esófago, testicular, ginecológico (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, endometrial, cuello uterino, vagina o vulva), tiroides, pancreático, hueso, piel, melanoma, uterino, ovario, rectal, anal, colon, testicular, enfermedad de Hodgkin, esófago, intestino delgado, sistema endocrino (por ejemplo, tiroides, paratiroides, o glándulas adrenales), sarcomas de tejidos blandos, uretra, pene, leucemia, linfomas, neoplasias del sistema nervioso central, sarcomas, mieloma, biliar, hígado, neurofibromatosis, leucemia mielógena aguda (AML), síndromes mielodisplásicos (MDS), y sarcoma de Kaposi.

En una realización adicional de la presente invención, la enfermedad proliferativa es melanoma, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer colorrectal (CRC), cáncer de mama, cáncer de riñón tal como, por ejemplo, carcinoma de células renales (RCC), cáncer de hígado, cáncer endometrial, leucemia mielógena aguda (AML), síndromes mielodisplásicos (MDS), cáncer de tiroides, en particular cáncer de tiroides papilar, cáncer pancreático, neurofibromatosis o carcinoma hepatocelular.

En una realización adicional de la presente invención, la enfermedad proliferativa es un tumor sólido. La expresión "tumor sólido" significa en especial melanoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal y en general del tracto gastrointestinal, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de la cabeza y el cuello, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, o sarcoma de Kaposi. La presente combinación inhibe el crecimiento de tumores sólidos y también de tumores líquidos. Por ejemplo, dependiendo del tipo de tumor y de la combinación particular que se usa, se puede obtener una disminución del volumen del tumor. La COMBINACIÓN DE LA INVENCION que se desvela en el presente documento también es adecuada para prevenir la extensión metastásica de tumores y el crecimiento o desarrollo de micrometástasis. La COMBINACIÓN DE LA INVENCION que se desvela en el presente documento es adecuada para el tratamiento de pacientes con mal pronóstico, en especial pacientes con mal pronóstico que tienen melanoma metastásico, cáncer colorrectal o cáncer pancreático.

En una realización adicional, la enfermedad proliferativa es melanoma o cáncer colorrectal, en particular cáncer colorrectal.

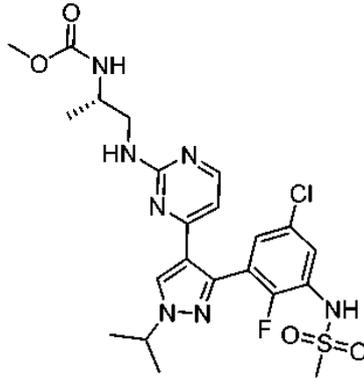
La COMBINACIÓN DE LA INVENCION es particularmente útil para el tratamiento de cánceres que tienen una alteración genética en la ruta de transducción de señal de RAS/ RAF/ MEK tal como, por ejemplo, una mutación o amplificación génica de B-Raf.

En una realización importante, el cáncer que se va a tratar se caracteriza por una mutación de B-Raf, por ejemplo, cáncer colorrectal con mutación de B-Raf. El particular, la mutación de B-Raf es una mutación de V600, por ejemplo una mutación de V600E, V600K o V600G.

De ese modo, la presente invención se refiere en particular a un método de tratamiento de cáncer colorrectal caracterizado por una mutación de B-Raf, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION a un paciente con necesidad de la misma.

Más particularmente, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de cáncer colorrectal caracterizado por una mutación de B-Raf, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de

(a) un inhibidor de B-Raf de fórmula



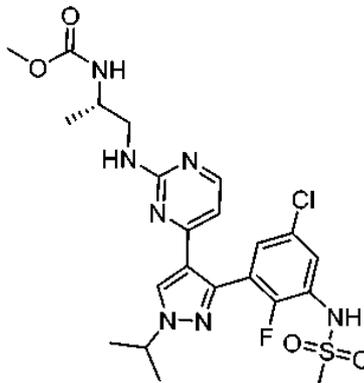
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

5 (b) un inhibidor de EGFR que es cetuximab.

Además, la presente invención se refiere en particular a un método de tratamiento de cáncer colorrectal caracterizado por una mutación de B-Raf, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación triple de

10

(a) un inhibidor de B-Raf de fórmula

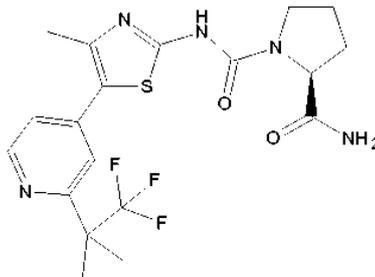


15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(b) un inhibidor de EGFR que es cetuximab, y

(c) un inhibidor de PI3K de fórmula I, especialmente un inhibidor de PI3K de fórmula

20



En una realización importante de cada uno de estos métodos, la mutación de B-Raf es una mutación de V600, por ejemplo una mutación de V600E, V600K o V600G.

25

La naturaleza de las enfermedades proliferativas atiende a múltiples factores. Bajo ciertas circunstancias, se pueden combinar fármacos con diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, la consideración única de cualquier

combinación de agentes terapéuticos que tienen diferentes modos de acción no conduce necesariamente a combinaciones con efectos ventajosos.

5 La administración de una combinación farmacéutica de la invención puede dar como resultado no solo un efecto beneficioso, por ejemplo un efecto terapéutico sinérgico, por ejemplo con respecto a aliviar, retrasar la progresión de o inhibir los síntomas, sino también efectos beneficiosos sorprendentes adicionales, por ejemplo menores efectos secundarios, una respuesta más duradera, una mejora de la calidad de vida o una disminución de la morbilidad, en comparación con una monoterapia que aplica solo uno de los agentes farmacéuticamente terapéuticos que se usan en la combinación de la invención.

10 Un beneficio adicional es que se pueden usar dosis inferiores de los agentes terapéuticos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION, por ejemplo, que las dosificaciones necesarias no solo son a menudo inferiores, sino que también se aplican con menor frecuencia, o se pueden usar con el fin de disminuir la incidencia de los efectos secundarios observados con uno solo de los compañeros de combinación. Esto está de acuerdo con los deseos y los requisitos de los pacientes que se van a tratar.

15 Se puede observar mediante modelos de ensayo establecidos que una COMBINACIÓN DE LA INVENCION da como resultado los efectos beneficiosos que se han descrito anteriormente en el presente documento. El experto en la materia está perfectamente capacitado para seleccionar un modelo de ensayo pertinente para probar tales efectos beneficiosos. La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION se puede demostrar, por ejemplo, en un estudio clínico o en un modelo animal como se describe básicamente posteriormente en el presente documento.

20 La determinación de una interacción sinérgica entre uno o más componentes, el intervalo óptimo para el efecto y los intervalos de dosificación absolutos de cada componente para el efecto se pueden medir definitivamente mediante la administración de los componentes en diferentes proporciones p/p y dosis a pacientes con necesidad del tratamiento. Para seres humanos, la complejidad y el coste de llevar a cabo estudios clínicos en pacientes puede hacer poco práctico el uso de esta forma de ensayo como modelo primario de sinergia. Sin embargo, la observación de sinergia en una especie puede ser predictiva del efecto en otra especie y existen modelos de animales, que se describen en el presente documento, para medir un efecto sinérgico y los resultados de tales estudios se pueden usar para predecir intervalos de proporción de dosis eficaz y las dosificaciones absolutas y las concentraciones en plasma requeridas en otras especies mediante la aplicación de métodos farmacocinéticos/farmacodinámicas. Las correlaciones establecidas entre los modelos de tumores y los efectos observados en el hombre sugieren que la sinergia en animales se puede demostrar, por ejemplo, mediante modelos de xenoinjerto o en líneas celulares apropiadas.

25 El Compuesto A se administra en general por vía oral con una dosis en el intervalo de 10 mg a 1000 mg al día, por ejemplo de 50 mg a 450 mg al día, o de 100 mg a 400 mg al día. La dosis diaria se puede administrar en una programación una vez al día o dos veces al día.

30 La información de prescripción para la marca comercial ERBUTUX® de cetuximab da instrucciones de que se administre inicialmente con una dosificación de 400 mg/m² en forma de una infusión intravenosa de 120 minutos seguida de dosis semanales de 250 mg/m² infundidas durante 60 minutos. Cetuximab se administra de acuerdo con la información de prescripción cuando se usa en las presentes combinaciones. Sin embargo, la reducción de dosis también es una posibilidad. Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, cetuximab se administra inicialmente a una dosis de 200 a 400 mg/m² seguida de dosis semanales de 125 a 250 mg/m².

35 El Compuesto B se administra en general por vía oral en una dosis en el intervalo de 30 mg a 450 mg al día, por ejemplo de 100 a 400 mg al día. La dosis diaria se puede administrar en una programación una vez al día o dos veces al día.

40 Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica, que comprende la COMBINACIÓN DE LA INVENCION que es conjunta y terapéuticamente eficaz frente a una enfermedad proliferativa. En esta composición, los compañeros de combinación Compuesto A y/o Compuesto B se pueden administrar en una formulación individual o una forma de dosificación unitaria, se pueden administrar de forma concurrente pero separada, o se pueden administrar secuencialmente mediante cualquier ruta adecuada. Preferentemente, las formas de dosificación oral del Compuesto A y el Compuesto B se administran de forma concurrente pero separada.

45 El inhibidor de EGFR de anticuerpo monoclonal se administra por lo general por separado en forma de una infusión intravenosa, preferentemente en una programación una vez a la semana cuando el inhibidor de EGFR es cetuximab.

50 En una realización, la presente invención también se refiere a una COMBINACIÓN DE LA INVENCION para su uso en la preparación de una composición farmacéutica o un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad proliferativa en un sujeto con necesidad de la misma.

Los compañeros de combinación individual de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION se pueden administrar por separado en diferentes momentos durante el curso de una terapia o de forma concurrente en formas de combinación divididas o individuales. Por lo tanto, se ha de entender que la invención incluye la totalidad de tales regímenes de tratamiento simultáneo o alternante y el término "administrar" se ha de interpretar en correspondencia.

La dosificación eficaz de cada uno de los compañeros de combinación que se emplean en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION puede variar dependiendo del compuesto particular o la composición farmacéutica empleados, el modo de administración, la afección que se va a tratar, y la gravedad de la afección que se va a tratar. De ese modo, el régimen de dosificación de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores que incluyen la ruta de administración y la función renal y hepática del paciente. Un clínico o un médico experto en la materia puede determinar con facilidad y prescribir la cantidad eficaz de los agentes terapéuticos individuales que se requieren para aliviar, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

Las proporciones óptimas, las dosificaciones individuales y combinadas, y las concentraciones de los compañeros de combinación (a) y (b) de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION que producen eficacia sin toxicidad se basan en la cinética de la disponibilidad de los agentes terapéuticos en los sitios diana, y se determinan usando métodos conocidos por los expertos en la materia.

La dosificación eficaz de cada uno de los compañeros de combinación puede requerir administración más frecuente de uno de los compuestos en comparación con los demás compuestos de la combinación. Por lo tanto, para permitir una dosificación apropiada, los productos farmacéuticos envasados pueden contener una o más formas de dosificación que contienen la combinación de compuestos, o una o más formas de dosificación que contienen una de la combinación de compuestos, pero no los demás compuestos de la combinación.

Cuando los compañeros de combinación, que se emplean en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION, se aplican en una forma comercializada como fármacos individuales, su dosificación y modo de administración puede estar de acuerdo con la información que se proporciona en el prospecto del fármaco comercializado respectivo, si no se menciona de otro modo en el presente documento.

La dosificación óptima de cada compañero de combinación para el tratamiento de una enfermedad proliferativa se puede determinar de forma empírica para cada individuo usando métodos conocidos y dependerá de una diversidad de factores que incluyen, aunque no se limitan a, el grado de avance de la enfermedad; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el género y la dieta del individuo; el tiempo y la ruta de administración; y otras medicaciones que esté tomando el individuo. Las dosificaciones óptimas se pueden establecer usando ensayos y procedimientos de rutina que se conocen en la técnica.

La cantidad de cada compañero de combinación que se puede combinar con los materiales de vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del individuo tratado y del modo particular de administración. En algunas realizaciones, las formas de dosificación unitaria que contienen la combinación de agentes que se describen en el presente documento contendrán las cantidades de cada agente de la combinación que se administran por lo general cuando los agentes se administran solos.

La frecuencia de dosificación puede variar dependiendo del compuesto usado y de la afección particular que se va a tratar o prevenir. Los pacientes se pueden monitorizar generalmente para la eficacia terapéutica usando ensayos adecuados para la afección que se está tratando o previniendo, que serán familiares para los expertos habituales en la materia.

La presente invención se refiere a un método de tratamiento de un sujeto que tiene una enfermedad proliferativa que comprende la administración a dicho sujeto de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION en una cantidad que es conjunta y terapéuticamente eficaz frente a una enfermedad proliferativa. En particular, la enfermedad proliferativa que se trata con la COMBINACIÓN DE LA INVENCION es cáncer colorrectal, en particular un cáncer colorrectal con mutación de B-Raf, por ejemplo, un cáncer colorrectal con mutación V600 de B-Raf. Además, el tratamiento puede comprender cirugía o radioterapia.

La presente invención se refiere además a la COMBINACIÓN DE LA INVENCION para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, en particular cáncer, en particular cáncer colorrectal con mutación de B-Raf, tal como un cáncer colorrectal con mutación V600 de B-Raf.

La presente invención proporciona además un envase comercial que comprende como agentes terapéuticos una COMBINACIÓN DE LA INVENCION, junto con instrucciones para la administración simultánea, separada o secuencial de la misma para su uso en el retraso del progreso o el tratamiento de una enfermedad proliferativa en un sujeto con necesidad de la misma.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención que se ha descrito anteriormente; sin embargo, no se pretende que limiten el ámbito de la invención en modo alguno. Los efectos beneficiosos de la combinación farmacéutica de la

presente invención también se pueden determinar mediante otros modelos de ensayo conocidos como tales por las personas expertas en la materia pertinente.

Ejemplo 1

5 Este es un estudio multicéntrico, de etiqueta abierta, de escalado de dosis de fase IB y de fase II randomizado que inscribirá aproximadamente 124 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación de B-Raf (mCRC).

10 El objetivo de la fase Ib (n ~ 24) es determinar la dosis tolerada máxima (MTD) y/o la dosis recomendada de fase dos (RP2D) del Compuesto A en combinación con cetuximab (combinación doble) y la MTD y/o RP2D del Compuesto A en combinación con el Compuesto B y cetuximab (combinación triple). En la primera etapa de escalado de dosis, los grupos de pacientes se tratarán con la combinación doble hasta que se identifique la MTD/RP2D de la combinación doble. A continuación, los grupos de pacientes se tratarán con la combinación triple durante la segunda etapa de escalado de dosis hasta se identifique que la MTD/RP2D de la combinación triple.

15 La fase II (n ~ 100) evaluará la eficacia clínica de la combinación doble y la combinación triple y caracterizará además la seguridad de las combinaciones de fármacos. El tratamiento se administrará en ciclos de 28 días hasta progreso de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada de consentimiento informado, o muerte.

20 La respuesta al tumor se evaluará de forma local por parte del investigador de acuerdo con una directriz basada en RECIST versión 1.1. Cada paciente se evaluará para todos los sitios potenciales de lesiones de tumor en análisis sistemático/línea base y cada 6 semanas después de iniciar el tratamiento de estudio hasta el progreso de la enfermedad. Las evaluaciones de formación de imagen de análisis sistemático/línea base se pueden llevar a cabo en 21 días del inicio del tratamiento. Las evaluaciones de tumores en el estudio tienen una ventana de ± 7 días, excepto para la primera evaluación de tumor posterior a la línea base. La primera evaluación de tumor posterior a la línea base se debería llevar a cabo 6 semanas (ventana de + 7 días permitida) después del inicio del tratamiento. Habrá una evaluación de tumor al final del tratamiento (± 3 días) si el paciente no continúa por alguna razón distinta del progreso de la enfermedad y la última evaluación de tumor se ha llevado a cabo > 21 días antes de este día. Los pacientes que se incluyen en la parte de fase II del estudio, que no continúan el tratamiento de estudio debido a una razón distinta a la progresión de la enfermedad, se deberían seguir de forma mensual mediante llamada telefónica y experimentar evaluaciones de tumor cada 6 semanas (± 7 días) hasta el progreso de la enfermedad o el inicio de una terapia antineoplásica posterior, o la muerte, lo primero que suceda.

35 Análisis sistemático molecular previo

Para entrar en la fase de análisis sistemático del estudio, los pacientes deben haber escrito documentación de estado de tipo natural de KRAS o mutación V600 de BRAF, que se debería obtener localmente en una biopsia de tumor reciente (preferente) o la muestra de tumor archivada más reciente disponible. El consentimiento informado del análisis sistemático molecular previo se debe firmar antes de cualquier procedimiento de análisis sistemático molecular previo relacionado con el estudio (no es aplicable si el estado de mutación ya se ha evaluado fuera del estudio).

Periodo de tratamiento

45 El periodo de tratamiento empezará en el Día 1 del Ciclo 1. Durante la fase II, el tratamiento de estudio se debería iniciar ≤ 1 semana después de la randomización. Los tratamientos de estudio se administrarán durante ciclos de 28 días y continuarán hasta el progreso de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento informado, o la muerte.

50 Final del tratamiento (EOT)

La visita de EOT se produce dentro de 14 días después de la última administración de tratamiento de estudio (sección 7.1.5). Todos los pacientes participantes deben completar esta visita incluso si ya habían dejado de continuar de forma prematura.

55 Periodo de seguimiento

El periodo de seguimiento empieza después de la visita de final de tratamiento y continúa hasta la finalización de todas las evaluaciones de seguimiento, incluyendo el seguimiento de supervivencia.

60 Población

a) Población de pacientes

65 Ambas fases del estudio, la fase Ib y la fase II, se llevaron a cabo en pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) que albergan KRAS de tipo natural o una mutación V600 de BRAF, cuya enfermedad ha

progresado a pesar de terapia antineoplásica previa o para los que no está disponible ninguna terapia convencional eficaz adicional.

5 Los pacientes que se inscriben en este estudio no se permite que participen en estudios de investigaciones de fármacos o dispositivos paralelos. Además, los pacientes que han completado el estudio no se deben volver a inscribir para un segundo curso de tratamiento.

b) Criterios de inclusión

10 Los pacientes elegibles para la inclusión en este estudio tendrán que cumplir la totalidad de los siguientes criterios:

1. Edad \geq 18 años en el comienzo de la dosificación (fase Ib) o en el momento de la randomización (fase II).

15 2. Prueba histológica o citológica de cáncer colorrectal metastásico (mCRC).

3. Progresión después de al menos un estándar anterior de régimen de cuidados o ser intolerante a regímenes basados en irinotecán.

20 4. Documentación escrita de KRAS de tipo natural y mutación V600E de BRAF, o cualquier otra mutación V600 de BRAF.

5. Fase II solo: biopsia de tumor reciente en línea basal.

25 6. Evidencia de enfermedad medible, según se determina mediante RECIST v1.1.

Observación: las lesiones en áreas de radioterapia anterior u otras terapias en regiones localizadas (por ejemplo, ablación percutánea) no se deberían considerar como medibles, a menos que el progreso de la lesión se haya documentado desde la terapia.

30 7. Esperanza de vida \geq 3 meses.

8. Estado de rendimiento de ECOG \leq 2.

35 9. Ensayo de embarazo en suero negativo en 72 horas antes de la primera dosis del tratamiento de estudio en todas las mujeres con potencial de procrear.

10. Capacidad de entender y firmar de forma voluntaria el formulario de consentimiento informado, y capacidad de cumplir con la programación de visitas del estudio y otros requisitos del protocolo. El consentimiento informado escrito se debe obtener antes de los procedimientos de análisis sistemático.

40 c) Criterios de exclusión

Los pacientes elegibles para este estudio no deben cumplir ninguno de los siguientes criterios:

45 1. Fase II solo: tratamiento previo con cetuximab, panitumumab, y/u otros inhibidores de EGFR.

2. Fase II solo: tratamiento previo con inhibidores de RAF, inhibidores de PI3K, y/o inhibidores de MEK.

3. Enfermedad leptomeníngea sintomática o sin tratar.

50 4. Metástasis cerebral sintomática. Se permite que se inscriban los pacientes tratados anteriormente o sin tratar para estas afecciones que sean asintomáticos en ausencia de terapia de corticosteroides. La metástasis cerebral debe ser estable con verificación mediante formación de imágenes (por ejemplo, MRI o CT cerebral completada en análisis sistemático que no demuestre ninguna evidencia actual de metástasis cerebral progresiva). No se permite que los pacientes reciban enzimas que inducen fármacos antiepilépticos.

55 5. Pacientes con diabetes mellitus que requieren tratamiento con insulina y/o con signos clínicos o con glucosa en ayunas \geq 140 mg/dl / 7,8 mmol/l, historia de diabetes mellitus gestacional clínicamente significativa o diabetes mellitus inducida por esteroides documentada.

60 6. Pancreatitis aguda o crónica conocida.

7. Enfermedad cardíaca clínicamente significativa incluyendo cualquiera de las siguientes:

65 • Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere tratamiento (grado de NYHA \geq 2), LVEF $<$ 45 % según se determina mediante exploración de MUGA o ECHO, o hipertensión incontrolada (véanse las directrices de WHO-ISH).

- Historia de presencia de arritmias ventriculares o fibrilación auricular clínicamente significativas.
 - Bradicardia en reposo clínicamente significativa.
- 5
- Angina de pecho inestable ≤ 3 meses antes del inicio del fármaco del estudio.
 - Infarto de miocardio agudo (AMI) ≤ 3 meses antes del inicio del fármaco del estudio.
 - QTcF > 480 ms.
- 10
8. Pacientes con cualquiera de los siguientes valores de laboratorio en análisis sistemático/línea base:
- Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $< 1.500/\text{mm}^3$ [$1,5 \times 10^9/\text{l}$].
 - Plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ [$100 \times 10^9/\text{l}$].
 - Hemoglobina $< 9,0$ g/dl.
- 15
- Creatinina en suero $> 1,5 \times \text{ULN}$ o CrCl calculado o medido directamente < 50 % del LLN (límite inferior o normal).
 - Bilirrubina total en suero $> 1,5 \times \text{ULN}$.
- 20
- AST/SGOT y/o ALT/SGPT $> 2,5 \times \text{ULN}$, o $> 5 \times \text{ULN}$ si está presente metástasis hepática.
- 25
9. Deterioro de la función gastrointestinal (GI) o enfermedad GI que pueda alterar significativamente la absorción de Compuesto A/Compuesto B oral (por ejemplo, enfermedades ulcerativas, náuseas incontroladas, vómitos, diarrea, síndrome de malabsorción, resección de intestino delgado).
- 30
10. Tumor maligno previo o concurrente. Excepciones: cáncer de piel de células basales o células escamosas tratado de forma adecuada; carcinoma *in situ* del cuello uterino, tratado de forma curativa y sin evidencia de recurrencia durante al menos 3 años antes de la entrada en el estudio; u otro tumor sólido tratado de forma curativa, y sin evidencia de recurrencia durante al menos 3 años antes de la entrada en el estudio.
- 35
11. Embarazo o mujeres lactantes (en periodo de lactancia), donde el embarazo se define como el estado de una mujer después de la concepción y hasta la terminación de la gestación, confirmado mediante ensayo de laboratorio de hCG positivo (> 5 mIU/ml).
- No se permite que las mujeres con potencial de procrear, que se definen como todas las mujeres fisiológicamente capaces de quedarse embarazadas, participen en este estudio a menos que estén usando métodos altamente eficaces de contracepción durante todo el estudio y durante 3 meses después de la discontinuación de fármaco del estudio. Los métodos de contracepción altamente eficaces incluyen:
- 40
- Abstinencia total.
 - Esterilización masculina o femenina.
 - La combinación de dos cualesquiera de los siguientes (a + b, o a + c, o b + c)
 - a. Uso de métodos de contracepción hormonales orales, inyectados, o implantados.
 - b. Colocación de un dispositivo intrauterino (IUD) o un sistema intrauterino (IUS).
 - c. Métodos de contracepción de barrera: preservativo o tapón oclusivo (diafragma o tapones cervical/de bóveda) con espuma/gel/película/crema espermicida/supositorio vaginal.
- 45
- 50
- 55
- Se permite que las mujeres posmenopáusicas participen en este estudio. Las mujeres se consideran posmenopáusicas y sin el potencial de procrear si han tenido 12 meses de amenorrea natural (espontánea) con un perfil clínico apropiado (es decir, por ejemplo, edad apropiada, historia de síntomas vasomotores) o seis meses de amenorrea espontánea con niveles de hormona estimulante del folículo (FSH) en suero > 40 mIU/ml o hayan tenido una ooforectomía bilateral quirúrgica (con o sin histerectomía) o ligadura de trompas al menos seis meses antes del análisis sistemático. En el caso de ooforectomía sola, solo cuando se ha confirmado el estado reproductor de la mujer mediante seguimiento de la evaluación del nivel hormonal, se considera que no tiene el potencial de procrear.
- 60
- 65

12. Hombres sexualmente activos que usan un preservativo durante las relaciones sexuales mientras toman el fármaco y durante 3 meses después de detener el tratamiento y no deberían engendrar un niño en este periodo. Se requiere que se use un preservativo también por los hombres que han sufrido una vasectomía con el fin de prevenir el suministro del fármaco a través del fluido seminal.

13. Historia de sucesos tromboembólicos o cerebrovasculares en los últimos 6 meses, incluyendo ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, o embolia pulmonar.

14. Pacientes que han recibido terapia de radiación (que incluye > 30 % de reserva de médula ósea), quimioterapia, terapia biológica (por ejemplo, anticuerpos) en ≤ 4 semanas (6 semanas para nitrosourea, mitomicina-C), o que se hayan tratado con compuestos terapéuticos de molécula pequeña o agentes de investigación de forma continua o intermitente en 5 semividas del agente (o ≤ 4 semanas cuando se desconoce la semivida) antes de iniciar un fármaco de estudio o que no se hayan recuperado de los efectos secundarios de tal terapia (excepto alopecia).

15. Pacientes que han experimentado cualquier cirugía mayor en las últimas 2 semanas antes de iniciar el fármaco de estudio o que podrían no haberse recuperado totalmente de cirugía previa.

16. Infección conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

17. Otras afecciones médicas o psiquiátricas graves, agudas, o crónicas o anomalías de laboratorio que pueden aumentar el riesgo asociado a la participación en el estudio o la administración del fármaco de estudio o que puedan interferir con la interpretación de los resultados del estudio y, a juicio del investigador, harían que el paciente fuera inapropiado para el estudio.

2) Tratamiento

a) Tratamiento de estudio

Los fármacos de investigación que se usan en este estudio son el Compuesto A y el Compuesto B. El otro fármaco que se usa en este estudio es cetuximab.

Los tratamientos de estudio son:

- Combinación doble: Compuesto A y cetuximab.
- Combinación triple: Compuesto A, Compuesto B, y cetuximab.

i) Regímenes de dosificación

Los pacientes se asignarán (fase Ib) o se randomizarán (fase II) a uno de los siguientes regímenes.

- Combinación doble: Compuesto A (Una vez al día o Dos veces al día) y cetuximab (Una vez a la semana).
- Combinación triple: Compuesto A (Una vez al día o Dos veces al día), Compuesto B (Una vez al día o Dos veces al día), y cetuximab (Una vez a la semana).

Dosis y programa de tratamiento

Estudios de tratamiento	Forma farmacéutica y ruta de administración	Dosis	Frecuencia
Combinación doble			
Compuesto A cetuximab	Cápsula oral uso de infusión intravenosa	Según se asigne	Una o dos veces al día
		400 mg/m ² infusión inicial 250 mg/m ² infusiones posteriores	Una vez a la semana
Combinación triple			
Compuesto A	Cápsula para uso oral	Según se asigne	Una o dos veces al día
Compuesto B	Comprimido para uso oral	Según se asigne	Una o dos veces al día

Estudios de tratamiento	Forma farmacéutica y ruta de administración	Dosis	Frecuencia
cetuximab	Infusión intravenosa	400 mg/m ² infusión inicial 250 mg/m ² infusiones posteriores	Una vez a la semana

Instrucciones para la administración de Compuesto A o Compuesto A + Compuesto B

- 5 El Compuesto A y el Compuesto B se administrarán por vía oral en una programación diaria (QD) en forma de una dosis fija plana, y no basada en el peso corporal o el área superficial corporal. Las nuevas evidencias de estudios en curso podrían indicar que el régimen de dosificación dos veces al día (BID) puede ser preferente, un régimen de dos veces al día del Compuesto A y/o el Compuesto B en combinación con cetuximab se puede explorar mediante la apertura de nuevos grupos en la parte de la fase Ib del estudio. Una RP2D individual y programación se deberán cumplir para la parte de la fase II para cada fármaco.
- 10
- Dosificación una vez al día: se debería instruir a los pacientes en tomar cápsulas del Compuesto A (y comprimidos del Compuesto B, si fuera aplicable) diariamente con un vaso grande de agua (~250 ml) por la mañana aproximadamente 1 h después de la finalización de un desayuno ligero (por ejemplo, zumo no basado en pomelo, tostada, y mermelada), a aproximadamente la misma hora cada día. Los pacientes deberían continuar el ayuno durante 1 h después de la administración. Si el paciente olvida tomar la dosis por la mañana, entonces debería tomar la dosis dentro de 6 h después de la dosis olvidada. Si hubieran transcurrido más de 6 horas, entonces la dosis se debería suspender ese día y el paciente debería continuar tratamiento con la siguiente dosis programada. Si, por alguna razón, no se consumiera ningún desayuno, entonces el paciente debería tomar la dosis de la mañana programada con un vaso de agua. Si esto ocurre en días durante toma de muestras total de PK, se debería documentar en el eCRF.
- 15
- Dosificación dos veces al día: las dosis del Compuesto A (y el Compuesto B, si fuera aplicable) se deberían tomar 12 ± 2 h separadas. Se deberá instruir a los pacientes para tomar dosis diarias con un vaso grande de agua (~250 ml) por la mañana aproximadamente 1 hora después de la finalización de un desayuno ligero y por la noche aproximadamente 1 hora después de una cena ligera o un refrigerio, aproximadamente en el mismo momento cada día. Los pacientes deberían continuar el ayuno durante 1 hora después de la administración. Si, por cualquier razón, no se consumiera ninguna comida por la noche, entonces el paciente todavía debería tomar la dosis de la noche programada con un vaso de agua. Si solo se administra uno de los dos fármacos orales (Compuesto A, Compuesto B) mediante administración dos veces al día, ambos fármacos se deberían tomar juntos por la mañana y solo el fármaco administrado dos veces al día se debería tomar por la noche.
- 20
- Las dosis se deberían tomar aproximadamente en el mismo momento cada día, excepto en los días en los que se programa una extracción de sangre en la clínica, momento en el que los pacientes deberían tomar sus dosis por la mañana en la clínica.
- 25
- El Compuesto A y el Compuesto B se dosificarán al mismo tiempo para pacientes que estén asignados/randomizados a la combinación triple.
- 30
- En los días en los que se programa una extracción de sangre en la clínica, los pacientes deberán tomar los fármacos de estudio orales en la clínica bajo la supervisión del investigador o la persona designada. En los demás días, los pacientes tomarán los fármacos de estudio orales en casa.
- 35
- Monitorización de la glucosa en plasma en ayunas: en los días de la monitorización de glucosa en plasma en ayunas, los pacientes deben ayunar durante la noche durante al menos 8 horas antes de la extracción de sangre. La glucosa en plasma en ayunas se debe extraer antes de la administración de ningún esteroide si se diera en el mismo día para la medicación previa de cetuximab. Se puede consumir un desayuno ligero después de la recogida de glucosa en plasma en ayunas. El Compuesto A (y el Compuesto B, si fuera aplicable) se puede administrar 1 hora después del desayuno. Los pacientes deberían continuar en ayunas durante 1 hora después de la administración del Compuesto A (y el Compuesto B, si fuera aplicable).
- 40
- Recogida de muestras de PK: en los días de la recogida de muestras de PK, los pacientes se deben someter a ayuno durante una noche durante al menos 8 horas antes de la comida ligera para conseguir condiciones de alimentación ligera. Las muestras de PK de dosis previa se deberían recoger justo antes de la ingesta del Compuesto A (y el Compuesto B, si fuera aplicable).
- 45
- En cada visita, el personal responsable del sitio asegurará que se administre la dosis apropiada de cada fármaco de estudio y podrá proporcionar al paciente la cantidad correcta de fármaco o fármacos de estudio para dosificación posterior. Se instruirá a los pacientes en devolver los fármacos de estudio sin usar al sitio en cada visita.
- 50
- 55
- 60

- Se debería instruir a los pacientes en tragar las cápsulas/comprimidos completos y a no masticarlos o machacarlos.
- 5 • Cualquier dosis que se pierda se debería saltar y no se debería reemplazar o componer durante la siguiente dosificación programada o en un día posterior, lo que se aplique.
- Los pacientes deberían evitar el consumo de pomelo, granadas, frutas estrellas, o naranjas de Sevilla o productos que contengan el zumo de cada uno durante el estudio completo y preferentemente 7 días antes de la primera dosis de medicaciones de estudio, debido a la interacción de CYP3A4 potencial con las medicaciones de estudio. Está permitido el zumo de naranja.
- 10 • Si se producen vómitos durante el curso del tratamiento, no se permite realizar una nueva dosificación del paciente antes de la siguiente dosis programada. La aparición y la frecuencia de cualquier vómito y/o diarrea (o un aumento de la frecuencia de deposiciones) se debe indicar en la sección de AE del eCRF. Además, en los días de toma de muestras completo de PK, el tiempo de inicio de cualquier episodio de vómito dentro de las primeras 4 horas después de la dosificación en ese día se debe indicar en el correspondiente registro de administración de dosis PK eCRF.
- 15 • El investigador o el personal del sitio responsable debería instruir al paciente en tomar los fármacos de estudio de conformidad con el protocolo (estimular el cumplimiento). Todas las dosificaciones que se prescriben y se dispensan al paciente y todos los cambios de dosis y todas las dosis perdidas durante el estudio se deben registrar en el registro de administración de dosificación eCRF. La responsabilidad del fármaco se debe llevar a cabo en una base regular. Se instruirá a los pacientes en devolver los fármacos de estudio sin usar al sitio al final de cada ciclo. El personal del sitio asegurará que se administra la dosis apropiada de cada fármaco de estudio
- 20 • El personal del sitio asegurará que se administra la dosis apropiada de cada fármaco de estudio en cada visita y proporcionará al paciente la cantidad correcta de fármacos para dosificación posterior.
- 25

Administración de cetuximab

30 Cetuximab se administrará por vía intravenosa de forma semanal en los Días 1, 8, 15 y 22 (\pm 3 días) de cada ciclo en el sitio de estudio de acuerdo con los estándares institucionales. Se debería administrar medicación previa como se describe en los siguientes estándares institucionales 30 minutos antes de la infusión de cetuximab. La dosis administrada inicial de cetuximab (Día 1 del Ciclo 1) es 400 mg/m² en forma de una infusión intravenosa de 120 minutos seguida de 250 mg/m² de dosis infundidas de forma semanal durante 60 minutos. La tasa de infusión no debería exceder de 10 mg/min. Se requiere una monitorización cercana durante la infusión y durante al menos 1 h después del final de la infusión.

Si se produce una reacción a la infusión mientras se está administrando cetuximab, la infusión se debería detener de forma inmediata y los pacientes se deberían monitorizar estrechamente y tratar en línea con los estándares institucionales.

40 Secuencia de administración de fármacos

45 La medicación previa que tiene el potencial de alterar el pH del tracto gastrointestinal (GI) puede alterar la solubilidad del Compuesto A y/o el Compuesto B y por lo tanto su biodisponibilidad. Estos agentes incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol), antagonistas de H₂ (por ejemplo, ranitidina) y antiácidos. Por lo tanto, se administrará una dosificación oral del Compuesto A (y el Compuesto B, si fuera aplicable) antes de cetuximab y su medicación previa, que se debería basar preferentemente en una combinación de un antagonista de H₁ (por ejemplo difenhidramina) y dexametasona (10 mg IV). Debe pasar un mínimo de 1 hora desde el momento de la administración del Compuesto A (y el Compuesto B, si fuera aplicable) y la administración de la medicación previa de cetuximab. Se recomienda que la infusión de cetuximab se produzca 0,5 h después de la medicación previa (es decir, 1,5 h después de la ingesta del Compuesto A/Compuesto B).

Duración del tratamiento

55 Los pacientes pueden continuar el tratamiento con el fármaco de estudio hasta que experimenten toxicidad inaceptable, progreso de la enfermedad y/o el tratamiento no se continúe a discreción del investigador o por retirada del consentimiento.

60 Directrices de escalado de dosis

Fundamento de la dosis de partida

(1) Combinación doble

65 La dosis de partida para los fármacos de estudio de combinación doble es 100 mg una vez al día para el Compuesto A, y 400 mg/m² de dosis inicial (Día 1 del Ciclo 1) y 250 mg/m² de dosis semanales posteriores en forma de una

infusión intravenosa para cetuximab. Estas dosis de partida se basan en los datos de disponibilidad del primer estudio en curso en seres humanos del Compuesto A y la dosis recomendada de cetuximab para cáncer colorrectal metastásico, de acuerdo con el prospecto de cetuximab. Teniendo en cuenta toda la información disponible en la actualidad acerca de las relaciones dosis-DLT del Compuesto A y cetuximab como agentes individuales y la incertidumbre acerca de la toxicidad de la combinación, la distribución anterior de las tasas de DLT indica que la combinación de dosis de partida propuesta cumple el escalado con los criterios de control de sobredosis (EWOC).

(2) Combinación triple

Las dosis de partida del Compuesto A, el Compuesto B, y cetuximab durante la combinación triple se basan en todos los datos disponibles para los tres fármacos. El Compuesto A y cetuximab se administrarán a un 50 % y un 100 % de la MTD/RP2D determinada de la combinación doble, respectivamente. La dosis de partida del Compuesto B se espera que sea 100 mg una vez al día, que es un 25 % de la MTD de agente individual identificada durante un estudio clínico de fase I del Compuesto B administrado a pacientes con tumores sólidos.

No se espera ningún DDI en el nivel de PK entre el Compuesto B y cetuximab. Dado que el Compuesto A es un inhibidor de BCRP y el Compuesto B es un sustrato de BCRP, existe el potencial de un aumento de la exposición del Compuesto B cuando se administra conjuntamente con el Compuesto A. Dada la biodisponibilidad favorable que se observa preclínicamente (58 % en rata ADME) y clínicamente, el aumento posible máximo en la exposición del Compuesto B se espera que sea menos de un 60 %. Por lo tanto, la dosis de partida del Compuesto B se establece en 100 mg una vez al día para proporcionar suficiente margen de seguridad. Además, el Compuesto B es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A4. El Compuesto A se metaboliza principalmente mediante CYP3A4. De acuerdo con el modelo estático mecanístico recomendado por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA), una dosis de 100 mg una vez al día del Compuesto B cuando se administra de forma concomitante con el Compuesto A puede aumentar la AUC en plasma del Compuesto A hasta 3 veces. Para mitigar el aumento potencial en la exposición del Compuesto A cuando se añade el Compuesto B, la dosis inicial del Compuesto A en la combinación triple (Compuesto A, Compuesto B, cetuximab) se disminuirá a un 50 % de su MTD/RP2D identificada durante la combinación doble, como se ha indicado anteriormente. Además, la evaluación rápida de PK a través de un análisis de PK en vida se implementará en la fase de escalado de dosis de la combinación triple para monitorizar PK del Día 1 y Día 8 del Compuesto A y del Compuesto B para informar decisiones de escalado de dosis. En el caso en que se observe un efecto DDI y sugiera una sobreexposición del Compuesto A, se puede implementar una reducción de dosis del Compuesto A.

Antes de que se dosifique el primer paciente con la combinación triple, se actualizará el modelo de Bayes con los datos más recientes de la fase de escalado de dosis de la combinación doble para confirmar que las dosis de partida propuestas para el Compuesto A y el Compuesto B aún son apropiadas (es decir, cumplen con los criterios EWOC) cuando se administran con la dosis identificada de cetuximab de la combinación doble. Si la dosis de partida propuesta no cumple los criterios, se usará una combinación de dosis inferior que satisfaga los criterios EWOC.

Niveles de dosis provisionales

La siguiente Tabla describe las dosis de partida y los niveles de dosis provisionales de tratamientos de estudio para las combinaciones doble (Compuesto A, cetuximab) y triple (Compuesto A, Compuesto B, cetuximab) que se pueden evaluar durante este ensayo. La dosis de cetuximab no se escalará, sino que se reducirá. Se pueden inscribir niveles de dosis adicionales no especificados en la actualidad y se pueden inscribir pacientes adicionales un a nivel de dosis ya sometido a ensayo si tales cambios se consideran necesarios para proporcionar seguridad y tolerabilidad, farmacocinética, y datos fármaco dinámicos óptimos.

Si en cualquier momento durante la parte de la fase Ib del estudio, los datos que surgen de otros estudios clínicos con el Compuesto A y/o el Compuesto B indican que podría ser preferente un régimen de dosificación de dos veces al día del régimen del Compuesto A y/o el Compuesto B, se pueden explorar grupos que evalúen el régimen o regímenes de dosificación de dos veces al día en la parte de la fase Ib del estudio. Si se toma la decisión de cambiar a dos veces al día, entonces la dosis diaria total inicial (que se administra en forma de dos dosis divididas para dos veces al día) será una dosis que ya se ha descubierto anteriormente que se tolera bien como una dosis diaria individual, está por debajo de la MTD, y está permitida por BLRM.

Los niveles de dosis más allá de las MTD/RP2D determinadas durante los estudios de agente individual previos del Compuesto A y el Compuesto B no se evaluarán en este estudio.

Niveles de dosis provisionales (combinación doble)

Nivel de dosis	Compuesto A una vez al día	Cetuximab semanalmente
-1**	50 mg	Dosis reducida***
1 (dosis de partida)*	100 mg	400 mg/m ² en el día 1 del ciclo 1 y 250 mg/m ² semanalmente

ES 2 717 911 T3

Nivel de dosis	Compuesto A una vez al día	Cetuximab semanalmente
2	150 mg	400 mg/m ² en el día 1 del ciclo 1 y 250 mg/m ² semanalmente
3	200 mg	400 mg/m ² en el día 1 del ciclo 1 y 250 mg/m ² semanalmente
4	300 mg	400 mg/m ² en el día 1 del ciclo 1 y 250 mg/m ² semanalmente
5	400 mg	400 mg/m ² en el día 1 del ciclo 1 y 250 mg/m ² semanalmente

Nivel de dosis	Compuesto A una vez al día	Cetuximab semanalmente
* Es posible que se añadan niveles de dosis adicionales y/o intermedios y mayores durante el curso del estudio. Los grupos se pueden añadir en cualquier nivel de dosis por debajo de la MTD/RP2D con el fin de entender mejor la seguridad, PK o PD.		
** El nivel -1 de dosis representa dosis de tratamiento para pacientes que requieren una reducción de dosis del nivel de dosis de partida.		
*** 320 mg/m ² en el Día 1 del Ciclo 1 y 200 mg/m ² semanalmente; o 240 mg/m ² en el Día 1 del Ciclo 1 y 150 mg/m ² semanalmente.		

Niveles de dosis provisionales (combinación triple)			
Nivel de dosis	Compuesto B una vez al día	Compuesto A una vez al día	Cetuximab semanalmente
-1**	50 mg	50 % de MTD/RP2D de la combinación doble	Dosis reducida***
1 (dosis de partida)*	100 mg	50 % de MTD/RP2D de la combinación doble	MTD/RP2D de la combinación doble
2a	100 mg	MTD/RP2D de la combinación doble	MTD/RP2D de la combinación doble
2b	200 mg	50 % de MTD/RP2D de la combinación doble	MTD/RP2D de la combinación doble
3	200 mg	MTD/RP2D de la combinación doble	MTD/RP2D de la combinación doble
4	300 mg	MTD/RP2D de la combinación doble	MTD/RP2D de la combinación doble
5	400 mg	MTD/RP2D de la combinación doble	MTD/RP2D de la combinación doble

* Es posible que se añadan niveles de dosis adicionales y/o intermedios y mayores durante el curso del estudio. Los grupos se pueden añadir en cualquier nivel de dosis por debajo de la MTD/RP2D con el fin de entender mejor la seguridad, PK o PD.

** El nivel -1 de dosis representa dosis de tratamiento para pacientes que requieren una reducción de dosis del nivel de dosis de partida. Se puede explorar una dosis menor que la dosis indicada.

*** 320 mg/m² en el Día 1 del Ciclo 1 y 200 mg/m² semanalmente; o 240 mg/m² en el Día 1 del Ciclo 1 y 150 mg/m² semanalmente.

Ejemplo 2

5 Se examina el efecto de la combinación del Compuesto A con el Compuesto B inhibidor específico de PI3K α , o el inhibidor de EGFR erlotinib, en la proliferación de líneas celulares obtenidas de CRC con mutaciones de BRAF. Ambas combinaciones inhibieron de forma sinérgica la proliferación en la mayoría de las células sometidas a ensayo con los emparejamientos del Compuesto A/Compuesto B y el Compuesto A/erlotinib activos en 7/8 y 6/9 líneas celulares, respectivamente. Las combinaciones fueron activas en células que albergaban alelos tanto mutantes como de tipo natural del gen PI3K α . En todas las líneas celulares sometidas a ensayo, el Compuesto A solo presentó una actividad de agente individual significativa, aunque las líneas celulares con mutaciones activantes en PI3K α o pérdida de PTEN fueron resistentes en gran medida a los tres compuestos. Finalmente, la sinergia entre el Compuesto A y el Compuesto B se mantuvo, pero la resistencia global del efecto antiproliferativo aumentó cuando se añadió el anticuerpo inhibidor de EGFR cetuximab como tercer agente. Estos datos apoyan colectivamente la combinación del Compuesto A con inhibidores de EGFR o PI3K α . Además, estos resultados sugieren que se pueden obtener beneficios adicionales a través de la adición simultánea de los tres tipos de inhibidor.

10

15

Línea celular	Puntuaciones de sinergia									
	Comp. A	Comp. B	Erlotinib	Comp. A + Comp. B		Comp. A + Erlotinib		Comp. A + Comp. B + Cetiximab 50 nM		
	CI ₅₀ [nM]	CI ₅₀ [nM]	CI ₅₀ [nM]	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
SW1417	CRC	235	> 2700	> 2700	2,89	0,06	4,55	0,07	3,90	0,05
COLO 205	CRC	5	> 2700	> 2700	3,80	0,06	4,02	0,06	3,68	0,05
LS411N	CRC	18	> 2700	> 2700	2,76	0,07	2,00	0,07	3,78	0,07
CL-34	CRC	30	> 2700	> 2700	4,48	0,01	4,92	0,10	3,11	0,06
MDST8	CRC	319	ND	> 2700	ND	ND	1,40	0,14	ND	ND
HT-29*	CRC	49	> 2700	> 2700	4,31	0,06	3,99	0,06	3,85	0,06
RKO*	CRC	1965	> 2700	> 2700	5,24	0,19	0,83	0,05	4,54	0,05
SNU-C5*	CRC	> 2700	> 2700	> 2700	2,44	0,10	3,51	0,07	3,23	0,08
OUMS-23 [#]	CRC	> 2700	> 2700	> 2700	0,64	0,06	0,77	0,09	ND	ND

5 Efectos del agente individual y las combinaciones en la proliferación de inhibidores de RAF (Compuesto A), PI3K α (Compuesto B) y EGFR (erlotinib, cetuximab) en nueve líneas celulares obtenidas a partir de CRC con mutaciones de BRAF. Todas las líneas celulares expresaron la proteína BRAFV600E, excepto MDST8 que expresa la variante BRAFV600K. Las células que albergaron mutaciones activantes conocidas o putativas en el gen PI3K α se marcan con un (*) y las células con pérdida de PTEN se marcan con una (#). La proliferación celular se midió en ensayos Cell Titer Glo™ de 72 h y todos los resultados mostrados son el resultado de mediciones al menos por triplicado. Se muestran los valores de CI₅₀ de agente individual para cada compuesto y las mediciones de puntuación de sinergia para cada combinación (descrito en Lehar J, Krueger AS, Avery W, *et al.* (2009). Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity. *Nat Biotechnol* 27, 659-666.). Las interacciones se consideraron sinérgicas cuando se observaron puntuaciones > 2,0. Para las mediciones de sinergia de la combinación triple, se midió la sinergia entre el Compuesto A y el Compuesto B en un formato de matriz de dosis estándar en presencia de una concentración fija de cetuximab (50 nM).

15 Ejemplo 3

20 La evaluación de las interacciones terapéuticas entre un inhibidor de B-RAF (Compuesto A), un inhibidor de PI3K- α (Compuesto B), y cetuximab se evalúan en el modelo de xenoinjerto de adenocarcinoma colorrectal humano subcutáneo HT-29. Se informó que las células eran heterocigóticas para B-RAF mutante V600E (1799T>A en BRAF), PI3K- α mutante P449T (1345C>A in PIK3CA), y una mutación inserción puntual en APC; y que eran homocigóticas para mutaciones puntuales en SMAD4 y TP53. No se descubrió ninguna mutación probablemente oncogénica adicional en los otros 59 genes cuyas alteraciones se asocian frecuentemente a neoplasia.

25 El Compuesto A se almacenó a temperatura ambiente y se suspendió a 2,0 mg/ml en carboximetilcelulosa (CMC) al 0,5 % y Tween® 80 al 0,5 % en agua desionizada (Vehículo 1). Se preparó una suspensión reciente cada dos semanas y se almacenó a temperatura ambiente.

30 El Compuesto B se almacenó a 4 °C y se suspendió a 2,5 mg/ml en metilcelulosa al 0,5 % en agua desionizada (Vehículo 2). Se preparó una suspensión reciente semanalmente y se almacenó a 4 °C.

Cetuximab (ERBITUX®, ImClone/Bristol Myers Squibb, 2 mg/ml, Lote n.º 10COO39SA) se convirtió en alícuotas al principio del estudio y se almacenó a 4 °C. Se usó una alícuota reciente en cada día de dosificación.

35 Se prepararon soluciones de dosificación recientes de paclitaxel a 3 mg/ml en cada día de tratamiento por dilución de alícuotas de una solución de trabajo de paclitaxel preparada en casa (30 mg/ml de paclitaxel en 50 % de etanol: 50 % de Cremophor® EL) diez veces con un 5 % de dextrosa en agua. Las soluciones de dosificación se prepararon recientemente para un grupo en cada ocasión.

40 Cada agente se administró a un nivel de dosis individual, individualmente y en las combinaciones doble y triple, que se iniciaron en el Día 1 (D1) en ratones desnudos hembra con tumores subcutáneos estabilizados. Se monitorizaron el peso corporal (BW) y la salud, y se midió el volumen del tumor dos veces a la semana durante la duración del estudio. Los animales se sometieron a eutanasia en el D29 a 4 y 24 h después de la dosificación final con el Compuesto A y se recogieron los tumores de tres animales por grupo en cada punto temporal. Se determinó la eficacia a partir de los cambios en el volumen medio de tumor entre D1 y D29. Prisma resume los resultados del

45

ES 2 717 911 T3

ensayo como no significativos (ns) para $P > 0,05$, significativos (simbolizado por "**") para $0,01 < P < 0,05$, muy significativos ("**") para $0,001 < P < 0,01$, y extremadamente significativos ("****") para $P < 0,001$. Los resultados se informan en la siguiente tabla.

Grup.	n	Régimen de tratamiento				Volumen medio, mm ³			T/C o T/T ₀	Significación estadística					Regresiones		Nadir BW medio	Muertes			
		Agente	mg/kg	Ruta	Programa	Día 1	Día 29	Cambio		vs G1	vs G2	vs G3	vs G4	vs G8	PR	CR		TR	NTR		
1	10	Vehículo 1 Vehículo 2	---	po po	bid x 28 qd x 28	122	1065	943	---	---	---	---	---	---	0	0	0	0	-0,6% Día 8	0	0
2	10	Comp. A	20	po	bid x 28	122	1016	894	95%	ns	---	---	---	---	0	0	0	0	-0,1% Día 8	0	0
3	10	Comp. B	25	po	qd x 28	122	660	538	57%	ns	---	---	---	---	0	0	0	0	-2,5% Día 8	0	0
4	10	Cetuximab	20	ip	biwk x 4	125	955	830	88%	ns	---	---	---	---	0	0	0	0	-1,2% Día 8	0	0
5	10	Comp. A Comp. B	20 25	po po	bid x 28 qd x 28	125	491	366	39%	ns	ns	---	---	****	0	0	0	0	-0,7% Día 4	0	0
6	10	Comp. A Cetuximab	20 20	po ip	bid x 28 biwk x 4	125	239	114	12%	**	**	---	**	ns	0	0	0	0	---	0	0
7	10	Comp. B Cetuximab	25 20	po ip	qd x 28 biwk x 4	125	584	459	49%	ns	---	ns	ns	****	0	0	0	0	-1,4% Día 4	0	0
8	10	Comp. A Comp. B Cetuximab	20 25 20	po po ip	bid x 28 qd x 28 biwk x 4	123	120	-3	-2%	****	****	**	****	---	0	0	0	0	---	0	0
9	10	Paclitaxel	30	iv	qod x 5	122	229	107	11%	**	---	---	---	---	0	0	0	0	-10,1% Día 11	0	0

La eficacia del tratamiento se determinó en D29, el día en el que se completó la dosificación del Compuesto A. Para fines de análisis estadísticos, se determinó ΔT , la diferencia en el volumen del tumor entre D1 (el inicio de la dosificación), y el día del punto final, para cada animal. Para cada grupo de tratamiento, la respuesta en el día del punto final se calculó mediante una de las siguientes relaciones:

- 5
- $$T/C (\%) = 100 \times \Delta T/\Delta C,$$
- para $\Delta T > 0$
- 10
- $$T/T0 (\%) = 100 \times \Delta T/T0,$$
- para $\Delta T < 0$,
donde
- 15
- ΔT = (volumen medio del tumor del grupo tratado en el día de punto final) - (volumen medio del tumor en el grupo tratado en D1),
- ΔC = (volumen medio del tumor del grupo de control en el día de punto final) - (volumen medio del tumor del grupo de control en D1), y
- 20
- $T0$ = volumen medio del tumor del grupo tratado en D1.

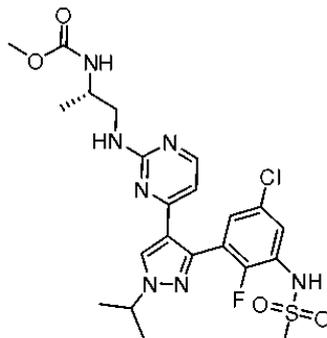
Los valores de T/T0 que son negativos representan una reducción neta del tumor para un grupo. Un valor de T/C de un 40 % o menos sugiere actividad terapéutica potencial.

- 25
- Respuesta a las terapias de combinación (Grupos 5-8)
- En el Grupo 5, el Compuesto A en combinación doble con el Compuesto B dio como resultado un ΔT de 366 mm³, que corresponde a un 39 % de T/C, y una inhibición del crecimiento tumoral mediana no significativa. La combinación mejoró no significativamente tras monoterapia del Compuesto A en el Grupo 2 y monoterapia del Compuesto B en el Grupo 3.
- 30
- En el Grupo 6, el Compuesto A en combinación doble con cetuximab dio como resultado un ΔT de 114 mm³, que corresponde a un 12 % de T/C, y una inhibición significativa ($P < 0,01$). La combinación mejoró significativamente tras monoterapia del Compuesto A en el Grupo 2 y monoterapia de cetuximab en el Grupo 4 ($P < 0,01$).
- 35
- En el Grupo 7, el Compuesto B en combinación doble con cetuximab dio como resultado un ΔT de 459 mm³, que corresponde a un 49 % de T/C, y una inhibición no significativa. La combinación mejoró no significativamente tras monoterapia del Compuesto B en el Grupo 3 y monoterapia de cetuximab en el Grupo 4.
- 40
- En el Grupo 8, la combinación triple del Compuesto A, el Compuesto B, y cetuximab dio como resultado un ΔT de -3 mm³, que corresponde a un -2 % de T/T0, y una actividad significativa ($P < 0,001$). Este tratamiento mejoró significativamente tras la monoterapia del Compuesto A en el Grupo 2 ($P < 0,001$), la monoterapia del Compuesto B en el Grupo 3 ($P < 0,01$), y la monoterapia de cetuximab en el Grupo 4 ($P < 0,001$). Además, mejoró significativamente tras combinaciones dobles con el Compuesto A/Compuesto B en el Grupo 5 y el Compuesto B/cetuximab en el Grupo 7 ($P < 0,01$), y no significativamente tras la combinación doble del Compuesto A/cetuximab en el Grupo 6.
- 45

REIVINDICACIONES

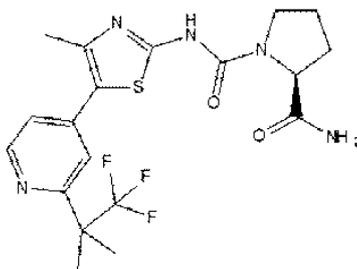
1. Una combinación farmacéutica que comprende:

5 (a) un inhibidor de B-Raf de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10 (b) un inhibidor de EGFR, en la que el inhibidor de EGFR es cetuximab o erlotinib, y, opcionalmente,
(c) un inhibidor de PI3K- α , en la que el inhibidor de PI3K- α es el Compuesto B



(B)

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una combinación farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el inhibidor de EGFR es erlotinib.

20 3. Una combinación farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el inhibidor de EGFR es cetuximab.

4. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa en un sujeto con necesidad del mismo.

25 5. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, en la que la administración de la combinación farmacéutica es simultánea, separada o secuencial.

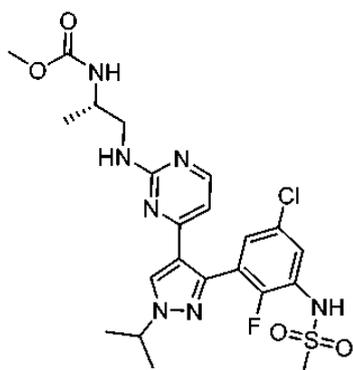
6. Una combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, en la que la enfermedad proliferativa se caracteriza por una mutación de B-Raf.

30 7. Una combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la mutación de B-Raf es una mutación V600.

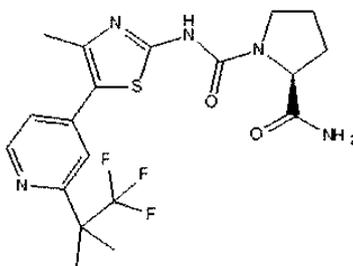
35 8. Una combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 7, en la que la enfermedad proliferativa es cáncer colorrectal.

9. Una combinación farmacéutica para su uso en un método para tratar una enfermedad proliferativa en un paciente humano en la que la enfermedad proliferativa se caracteriza por una mutación de B-Raf, que comprende la administración simultánea, separada o secuencial de una cantidad terapéuticamente eficaz de

40 (a) un inhibidor de B-Raf de fórmula

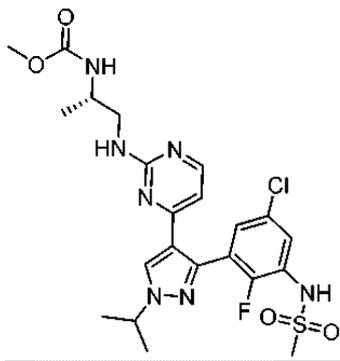


- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 (b) un inhibidor de EGFR, en la que el inhibidor de EGFR es cetuximab o erlotinib, y, opcionalmente,
 (c) un inhibidor de PI3K- α , en la que el inhibidor de PI3K- α es el Compuesto B



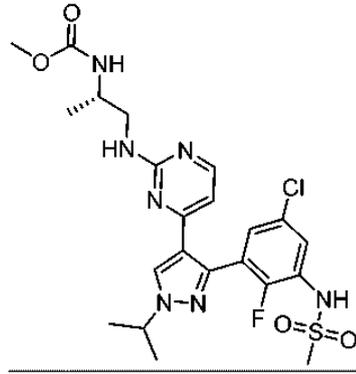
(B).

- 10 10. Una combinación farmacéutica para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la mutación de B-Raf es una mutación V600.
11. Una combinación farmacéutica para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la enfermedad proliferativa es cáncer colorrectal.
- 15 12. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
 (a) un inhibidor de B-Raf de fórmula

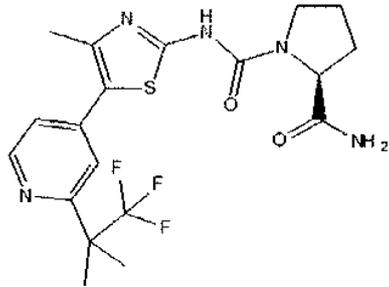


- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
 (b) un inhibidor de EGFR, en la que el inhibidor de EGFR es cetuximab.

- 25 13. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
 (a) un inhibidor de B-Raf de fórmula



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 (b) un inhibidor de EGFR, en la que el inhibidor de EGFR es cetuximab, y
 (c) un inhibidor de PI3K- α , en la que el inhibidor de PI3K- α es el Compuesto B



(B)

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.