

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 427**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
C12Q 1/68 (2008.01)
C12Q 1/6886 (2008.01)
G06Q 30/02 (2012.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.08.2013 PCT/EP2013/067050**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14027056**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2013 E 13753131 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2884979**

54 Título: **Politerapias para melanoma que comprenden administrar cobimetinib y vemurafinib**

30 Prioridad:

17.08.2012 US 201261684673 P
25.09.2012 US 201261705575 P
26.09.2012 US 201261706026 P
05.11.2012 US 201261722725 P
13.03.2013 US 201361780708 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.02.2020

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel , CH

72 Inventor/es:

BRAY, GORDON y
CHAN, IRIS, T.

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 743 427 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

Politerapias para melanoma que comprenden administrar cobimetinib y vemurafinib

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica prioridad con respecto a la solicitud de patente de EE. UU. número 61/684.673, presentada el 17 de agosto de 2012, solicitud de patente de EE. UU. número 61/705.575, presentada el 25 de septiembre de 2012, solicitud de patente de EE. UU. número 61/706.026, presentada el 26 de septiembre de 2012, solicitud de patente de EE. UU. número 61/722.725, presentada el 5 de noviembre de 2012 y solicitud de patente de EE. UU. número 61/780.708, presentada el 13 de marzo de 2013.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0002] La presente invención se refiere en general a los campos de la biología molecular y la transducción de señales. Más específicamente, la invención se refiere a tratamientos para el tratamiento de melanoma.

ANTECEDENTES

[0003] El cáncer sigue siendo una de las amenazas más mortales para la salud humana. En todo el mundo, el número de casos de melanoma se está incrementando a un ritmo más rápido que el de cualquier otro cáncer humano (Roberts *et al.*, Br. J. Dermatol (2002) 146: 7-17, Boyle *et al.*, Ann oncol (2004) 15: 5-6). Si bien las tasas de incidencia anuales varían entre las poblaciones, en general, el aumento en la incidencia ha sido mayor en las poblaciones de raza blanca de piel clara (aproximadamente un 3-7 % por año). Cada año, se estima que se desarrollarán aproximadamente 132.000 nuevos casos de melanoma en todo el mundo y se producirán alrededor de 37.000 muertes por melanoma. En los EE. UU., hubo 68.720 nuevos casos y 8.650 muertes por melanoma en 2009 (Jemal *et al.*, CA Cancer J Clin (2009) 59: 225-49). El resultado clínico de los pacientes con melanoma depende en gran medida del estadio en el cuadro clínico inicial. El melanoma metastásico es uno de los cánceres más mortales. A pesar del éxito reciente en el desarrollo de nuevos tratamientos para melanoma, la gran mayoría de los pacientes finalmente sucumben a su enfermedad; de ahí que sigue existiendo una importante necesidad no satisfecha de mejorar los resultados en este segmento de la población de pacientes con melanoma.

[0004] Vemurafenib está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAFV600E usando la prueba de mutación BRAF V600 cobas® 4800 (véase el prospecto del envase de ZELBORAF® [vemurafenib]). Vemurafenib se asoció con una reducción de un 63 % en el riesgo de muerte y una disminución de un 74 % en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte, cuando se comparó con dacarbazina (Chapman *et al.*, NEJM (2011) 364 (26):2507-16). Además, el tratamiento con vemurafenib dio lugar a tasas de respuesta consistentemente superiores a un 50 % y una mediana de SG de 14 a 16 meses (Flaherty *et al.*, NEJM (2010) 363:809-819; Chapman *et al.*, *id.*; Sosman *et al.*, NEJM (2012) 366(8):707). Baudy *et al.* EJMNM Research 2012, 2:22 divulga que F-FDG puede ser un biomarcador farmacodinámico sensible para evaluar la eficacia de vemurafenib. También se divulga que los ensayos clínicos que combinan vemurafenib y GDC-0973 están en curso. Baudy *et al.* no divulga el régimen de tratamiento específico, y sus efectos sorprendentes, de acuerdo con la presente invención.

45 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con propósitos informativos.

[0005] La presente invención proporciona politerapias para tratar una afección patológica, tal como cáncer, en las que un inhibidor de MEK se combina con un inhibidor de BRAF, proporcionando de este modo una actividad antitumoral significativa. En particular, la invención proporciona datos de un ensayo clínico de inhibidor de BRAF en combinación con inhibidor de MEK en pacientes que tenían melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF^{V600}.

[0006] En un aspecto, se divulgan procedimientos de tratamiento (por ejemplo, tratar terapéuticamente) de un paciente (denominado de manera intercambiable "individuo" en el presente documento) que tiene cáncer con mutación BRAF^{V600} que comprenden administrar al paciente (i) una primera composición que comprende [3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil][3-hidroxi-3-[(2S)-2-piperidinil]-1-azetidini]metanona (compuesto II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) una segunda composición que comprende {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (compuesto I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a una dosis de 960 mg dos veces al día, los días 1-28 de un ciclo de 28 días.

[0007] En un aspecto, se divulgan procedimientos de tratamiento (por ejemplo, tratar terapéuticamente) de un paciente que tiene melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF^{V600} que comprenden administrar al

paciente (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg (por ejemplo, un comprimido de 60 mg), los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg) dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días.

[0008] En algunos modos de realización, el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está sustancialmente en forma amorfa. En algunos modos de realización, el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en forma amorfa. En algunos modos de realización, el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está contenido en un complejo molecular sólido formado con acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de modo que está inmovilizado en su forma amorfa. En algunos modos de realización, las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS) en dicho complejo están en una proporción de desde aproximadamente 1:9 a aproximadamente 5:5, respectivamente. En algunos modos de realización, las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de desde aproximadamente 2:8 a aproximadamente 4:6, respectivamente. En algunos modos de realización, las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de aproximadamente 3:7, respectivamente. En algunos modos de realización, la segunda composición comprende una mezcla en la que aproximadamente un 97 % en peso de la mezcla es el complejo molecular sólido mencionado anteriormente y aproximadamente un 3 % en peso de la mezcla es dióxido de silicio. En algunos modos de realización, la segunda composición comprende una suspensión del complejo molecular sólido mencionado anteriormente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunos modos de realización, la segunda composición comprende un comprimido que comprende un complejo molecular sólido de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y HPMC-AS. En algunos modos de realización, el compuesto I se proporciona como un comprimido. En algunos modos de realización, el compuesto I se proporciona como un comprimido de 240 mg (es decir, un comprimido que comprende 240 mg de compuesto I). En algunos modos de realización, el compuesto 1 se proporciona como un comprimido comercializado como ZELBORAF®.

[0009] En algunos modos de realización, la primera composición que comprende el compuesto II comprende uno o más de monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio. En algunos modos de realización, el compuesto II se proporciona como un comprimido que comprende monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio. En algunos modos de realización, el comprimido comprende un recubrimiento de comprimido que comprende poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350 y talco. En algunos modos de realización, el compuesto II se proporciona como un comprimido de 20 mg, como un comprimido de 40 mg, o como un comprimido de 60 mg (es decir, un comprimido que comprende 60 mg de compuesto II). En algunos modos de realización, el compuesto II se proporciona como un comprimido de 60 mg. En algunos modos de realización, el comprimido de 60 mg se proporciona en una tarjeta de pastillas o en un envase alveolado.

[0010] En algunos modos de realización, la dosificación puede ser simultánea o secuencial, y la administración puede ser como una formulación combinada o como formulaciones separadas. En algunos modos de realización, la primera composición (que comprende el compuesto II) se administra secuencialmente con la segunda composición (que comprende el compuesto I) (incluyendo pero no limitado a: se administran uno o más comprimidos que comprenden el compuesto I, a continuación uno o más comprimidos de compuesto II; se administran uno o más comprimidos de compuesto I, a continuación uno o más comprimidos de compuesto II, a continuación uno o más comprimidos de compuesto I). En algunos modos de realización, la primera composición se administra antes de la segunda composición. En algunos modos de realización, la segunda composición se administra antes de la primera composición. En algunos modos de realización, la primera composición se administra simultáneamente con la segunda composición. En algunos modos de realización, la primera composición se administra simultáneamente con la segunda composición, seguido de la administración del primer compuesto. En algunos modos de realización, la primera y segunda composiciones se proporcionan como una preparación combinada (en algunos modos de realización, como un comprimido). En algunos modos de realización, la primera y segunda composiciones se formulan conjuntamente (por ejemplo, como una formulación farmacéutica). En algunos modos de realización, una segunda dosis de 960 mg (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg) de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra aproximadamente 12 horas después de una primera dosis de 960 mg (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg) de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos modos de realización, el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran cada uno por vía oral, con o sin los alimentos. En algunos modos de realización, el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran cada uno por vía oral, con los alimentos. En algunos modos de realización, el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran cada uno por vía oral, sin los alimentos.

[0011] En algunos modos de realización, el melanoma irreseccable o metastásico es un melanoma con mutación

BRAF^{V600}. En algunos modos de realización, el melanoma irresecable o metastásico es melanoma metastásico. En algunos modos de realización, el melanoma irresecable o metastásico es melanoma irresecable. En algunos modos de realización, el melanoma irresecable o metastásico del paciente no se ha tratado previamente (por ejemplo, con vemurafenib o con inhibidor de BRAF). En algunos modos de realización, el melanoma irresecable o metastásico del paciente se ha tratado previamente (en algunos modos de realización, sin tratamiento anterior para el inhibidor de BRAF).

[0012] En algunos modos de realización, la mutación BRAF^{V600} se determina usando un procedimiento que comprende (a) realizar PCR o secuenciación en ácido nucleico (por ejemplo, ADN, por ejemplo, ADN genómico) extraído de una muestra de melanoma del paciente; y (b) determinar la expresión de BRAF^{V600} en la muestra. En algunos modos de realización, la muestra de melanoma se incluye en parafina y se fija con formol. En algunos modos de realización, la mutación BRAF^{V600} se determina usando un procedimiento que comprende (a) aislar ADN (por ejemplo, ADN genómico) de una muestra de melanoma del paciente; (b) realizar PCR o secuenciación en ácido nucleico (por ejemplo, ADN) extraído de una muestra de melanoma del paciente; y (c) determinar la expresión de BRAF^{V600} en la muestra. En algunos modos de realización, la muestra de melanoma se incluye en parafina y se fija con formol.

[0013] En otro aspecto, se divulgan procedimientos de prolongar la duración de la respuesta al tratamiento (por ejemplo, tratamiento terapéutico) en un paciente que tiene melanoma irresecable o metastásico (por ejemplo, melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF^{V600}) que comprenden administrar al paciente (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, cada día del ciclo de 28 días.

[0014] En otro aspecto, se divulgan procedimientos de retrasar o prevenir el desarrollo de resistencia al tratamiento (por ejemplo, resistencia al tratamiento con inhibidores de BRAF) en un paciente que tiene melanoma irresecable o metastásico (por ejemplo, melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF^{V600}) que comprenden administrar al paciente (i) el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, cada día del ciclo de 28 días.

[0015] En otro aspecto, se proporcionan productos farmacéuticos que comprenden (i) una primera composición que comprende [3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil][3-hidroxi-3-[(2S)-2-piperidinil]-1-azetidinil]metanona (compuesto II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) una segunda composición que comprende {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (compuesto I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; como una preparación combinada para su uso simultáneo o secuencial en el tratamiento de melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF^{V600}, en los que el compuesto II se administra a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días, y en los que el compuesto I se administra a una dosis de 960 mg, dos veces al día cada día del ciclo de 28 días, y en los que dicha administración es para pacientes humanos a quienes no se haya tratado previamente el melanoma irresecable o metastásico.

[0016] En algunos modos de realización, el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está sustancialmente en forma amorfa. En algunos modos de realización, el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en forma amorfa. En algunos modos de realización, el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está contenido en un complejo molecular sólido formado con acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de modo que está inmovilizado en su forma amorfa. En algunos modos de realización, las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de desde aproximadamente 1:9 a aproximadamente 5:5, respectivamente. En algunos modos de realización, las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de desde aproximadamente 2:8 a aproximadamente 4:6, respectivamente. En algunos modos de realización, las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de aproximadamente 3:7, respectivamente. En algunos modos de realización, la segunda composición comprende una mezcla en la que aproximadamente un 97 % en peso de la mezcla es el complejo molecular sólido mencionado anteriormente y aproximadamente un 3 % en peso de la mezcla es dióxido de silicio. En algunos modos de realización, la segunda composición comprende una suspensión del complejo molecular sólido mencionado anteriormente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunos modos de realización, la segunda composición comprende un comprimido que comprende un complejo molecular sólido de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y HPMC-AS. En algunos modos de realización, el compuesto I se proporciona como un comprimido. En algunos modos de realización, el compuesto I se proporciona como un comprimido de 240 mg (es decir, un comprimido que comprende 240 mg de compuesto I). En algunos modos de realización, el compuesto 1 se proporciona como un comprimido comercializado como ZELBORAF®.

- 5 **[0017]** En algunos modos de realización, la primera composición comprende uno o más de monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio. En algunos modos de realización, el compuesto II se proporciona como un comprimido que comprende monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio. En algunos modos de realización, el comprimido comprende un recubrimiento de comprimido que comprende poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350 y talco. En algunos modos de realización, el compuesto II se proporciona como un comprimido de 20 mg, como un comprimido de 40 mg o como un comprimido de 60 mg. En algunos modos de realización, el compuesto II se proporciona como un comprimido de 60 mg.
- 10 **[0018]** En algunos modos de realización, la dosificación puede ser simultánea o secuencial, y la administración puede ser como una formulación combinada o como formulaciones separadas. En algunos modos de realización, la primera composición (que comprende el compuesto II) se administra secuencialmente con la segunda composición (que comprende el compuesto I) (incluyendo pero no limitado a: se administran uno o más comprimidos que comprenden el compuesto I, a continuación uno o más comprimidos de compuesto II; se administran uno o más comprimidos de compuesto I, a continuación uno o más comprimidos de compuesto II, a continuación uno o más comprimidos de compuesto I). En algunos modos de realización, la primera composición se administra antes de la segunda composición. En algunos modos de realización, la segunda composición se administra antes de la primera composición. En algunos modos de realización, la primera composición se administra simultáneamente con la segunda composición. En algunos modos de realización, la primera composición se administra simultáneamente con la segunda composición, seguido de la administración del primer compuesto. En algunos modos de realización, la primera y segunda composiciones se proporcionan como una preparación combinada (en algunos modos de realización, como un comprimido). En algunos modos de realización, la primera y segunda composiciones se formulan conjuntamente (por ejemplo, como una formulación farmacéutica). En algunos modos de realización, una segunda dosis de 960 mg (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg) de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra aproximadamente 12 horas después de una primera dosis de 960 mg (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg) de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos modos de realización, el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran cada uno por vía oral, con o sin los alimentos. En algunos modos de realización, el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran cada uno por vía oral, con los alimentos. En algunos modos de realización, el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran cada uno por vía oral, sin los alimentos.
- 20 **[0019]** En algunos modos de realización, el melanoma irresecable o metastásico es un melanoma con mutación BRAF^{V600E}. En algunos modos de realización, el melanoma irresecable o metastásico es melanoma metastásico. En algunos modos de realización, el melanoma irresecable o metastásico es melanoma irresecable. En algunos modos de realización, el melanoma irresecable o metastásico del paciente no se ha tratado previamente (por ejemplo, con vemurafenib o con inhibidor de BRAF). En algunos modos de realización, el melanoma irresecable o metastásico del paciente se ha tratado previamente (en algunos modos de realización, sin tratamiento anterior para el inhibidor de BRAF).
- 25 **[0020]** En algunos modos de realización, la mutación BRAF^{V600} se determina usando un procedimiento que comprende (a) realizar PCR o secuenciación en ácido nucleico (por ejemplo, ADN) extraído de una muestra de melanoma del paciente; y (b) determinar la expresión de BRAF^{V600} en la muestra. En algunos modos de realización, la muestra de melanoma es una muestra incluida en parafina y fijada con formol.
- 30 **[0021]** En otro aspecto, se proporcionan procedimientos para seleccionar un tratamiento para un paciente con melanoma irresecable o metastásico que comprenden determinar la presencia de la mutación BRAF^{V600} en la muestra de melanoma irresecable o metastásico del paciente, y seleccionar un medicamento contra el cáncer en base a la presencia de la mutación BRAF^{V600}. En algunos modos de realización, se muestra que la muestra expresa la mutación BRAF^{V600}, y se selecciona el tratamiento con una composición que comprende el compuesto II en combinación con una composición que comprende el compuesto I. En algunos modos de realización, el paciente se trata en cuanto a melanoma irresecable o metastásico con un procedimiento que comprende administrar al paciente (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días.
- 35 **[0022]** En otro aspecto, se proporcionan procedimientos para optimizar la eficacia terapéutica que comprenden determinar la presencia de la mutación BRAF^{V600} en una muestra de melanoma irresecable o metastásico de un paciente, y seleccionar un medicamento contra el cáncer en base a la presencia de la mutación BRAF^{V600}. En algunos modos de realización, se muestra que la muestra expresa la mutación BRAF^{V600}, y se selecciona el tratamiento con una primera composición que comprende el compuesto II en combinación con una segunda composición que comprende el compuesto I. En algunos modos de realización, el paciente se trata en cuanto a melanoma irresecable o metastásico con un procedimiento que comprende administrar al paciente (i) una primera composición que

comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días.

5 **[0023]** En algunos modos de realización de cualquiera de las invenciones descritas en el presente documento, la presencia (en algunos modos de realización, presencia o ausencia) de la mutación BRAF^{V600} se determina evaluando el ácido nucleico de BRAF. En algunos modos de realización, la presencia de la mutación BRAF^{V600} se determina usando un procedimiento seleccionado de: reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (incluyendo pero sin limitarse a PCR cuantitativa en tiempo real y PCR específica de alelo), secuenciación (incluyendo pero sin limitarse a secuenciación de Sanger y/o pirosecuenciación), hibridación usando oligonucleótidos específicos de alelo, extensión de cebadores, fijación específica de alelos o técnicas de separación electroforética (incluyendo pero sin limitarse a polimorfismo conformacional monocatenario (SSCP) y análisis de heterodúplex) y ensayos de nucleasa en 5'. En algunos modos de realización, la presencia de la mutación BRAF^{V600} se determina usando PCR o secuenciación. En algunos modos de realización, la presencia de la mutación BRAF^{V600} se determina mediante un procedimiento que comprende (a) realizar PCR en ADN genómico extraído de una muestra de melanoma del paciente; y (b) determinar la expresión del polinucleótido BRAF mutante mediante la secuenciación del ácido nucleico amplificado por PCR. En algunos modos de realización, la presencia de la mutación BRAF^{V600} se determina mediante un procedimiento (a) hibridando un primer y segundo oligonucleótidos con al menos una variante de la secuencia diana de BRAF; en el que dicho primer oligonucleótido es al menos parcialmente complementario de una o más variantes de la secuencia diana y dicho segundo oligonucleótido es al menos parcialmente complementario de una o más variantes de la secuencia diana, y tiene al menos un nucleótido selectivo interno complementario de solo una variante de la secuencia diana; (b) extendiendo el segundo oligonucleótido con una ácido nucleico polimerasa; en el que dicha polimerasa puede extender dicho segundo oligonucleótido preferentemente cuando dicho nucleótido selectivo forma un par de bases con la diana, y sustancialmente menos cuando dicho nucleótido selectivo no forma un par de bases con la diana; y (c) detectando los productos de dicha extensión de oligonucleótido, en el que la extensión significa la presencia de la variante de una secuencia diana de la que el oligonucleótido tiene un nucleótido selectivo complementario. En algunos modos de realización, la muestra (muestra de melanoma) es una muestra incluida en parafina y fijada con formol. La muestra se puede obtener antes del tratamiento del paciente con un medicamento contra el cáncer. La muestra se puede obtener del tumor primario o de un tumor metastásico. La muestra se puede obtener cuando el cáncer se diagnostica por primera vez y/o, por ejemplo, después de que el tumor haya metastatizado. En algunos modos de realización, la muestra de tumor metastatizado es de pulmón, piel, ganglios linfáticos, hueso, hígado, colon, tiroides y/u ovario.

35 **[0024]** En otro aspecto, los procedimientos descritos en el presente documento comprenden además el tratamiento con un agente terapéutico adicional. En algunos modos de realización, el agente terapéutico adicional es un medicamento contra el cáncer.

40 **[0025]** En otro aspecto, se proporcionan kits que comprenden (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos modos de realización, el kit comprende instrucciones para realizar cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento. En algunos modos de realización, las instrucciones son para los procedimientos de tratamiento (por ejemplo, tratar terapéuticamente) de un paciente que tiene melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF^{V600}, que comprenden administrar al paciente (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días. En algunos modos de realización, los kits son para su uso en el tratamiento de melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF^{V600}. En algunos modos de realización, el melanoma es un melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF^{V600E}. En algunos modos de realización, el melanoma irreseccable o metastásico no se ha tratado previamente. En algunos modos de realización, el melanoma irreseccable o metastásico del paciente se ha tratado previamente (en algunos modos de realización, sin tratamiento anterior para el inhibidor de BRAF). En algunos modos de realización, la primera composición que comprende el compuesto II es un comprimido. En algunos modos de realización, la segunda composición que comprende el compuesto I es un comprimido. En algunos modos de realización, la primera composición que comprende el compuesto II y la primera composición que comprende el compuesto I se proporcionan cada una como un comprimido. En algunos modos de realización, la primera composición que comprende el compuesto I y la segunda composición que comprende el compuesto II se proporcionan como una forma de dosificación única. En algunos modos de realización, la primera composición que comprende el compuesto II y la segunda composición que comprende el compuesto I se formulan conjuntamente (por ejemplo, como una formulación farmacéutica).

65 **[0026]** En otro aspecto, se divulgan artículos de fabricación para su uso en el tratamiento (por ejemplo, tratar terapéuticamente) del cáncer (tal como melanoma irreseccable o metastásico positivo para BRAF^{V600}). El artículo de fabricación comprende un recipiente y una ficha técnica o prospecto del envase en el recipiente o asociado con el mismo. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringuillas, paquetes de pastillas,

envases alveolados, envases de disco, etc. En algunos modos de realización, el artículo de fabricación comprende un recipiente y un comprimido que comprende 60 mg de compuesto II. En algunos modos de realización, el artículo de fabricación comprende un recipiente y un comprimido que comprende 20 mg o 40 mg de compuesto II. En algunos modos de realización, el artículo de fabricación comprende un recipiente que comprende (a) una primera composición que comprende el compuesto II (por ejemplo, 60 mg de compuesto II) proporcionado como un comprimido y (b) una segunda composición que comprende el compuesto I (por ejemplo, 960 mg de compuesto I) proporcionado como un comprimido. En algunos modos de realización, el recipiente es un paquete de pastillas o un envase alveolado. En algunos modos de realización, el artículo de fabricación (por ejemplo, proporcionado como un paquete de pastillas o un envase alveolado) comprende 21 comprimidos de una composición que comprende el compuesto II (por ejemplo, 60 mg de compuesto II); y comprimidos de una composición que comprende el compuesto I (por ejemplo, 960 mg de compuesto I (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg)). En algunos modos de realización, la ficha técnica proporciona instrucciones para cualquiera de los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento.

[0027] En otro aspecto, se divulgan kits de diagnóstico útiles para detectar uno cualquiera o más de los biomarcadores identificados en el presente documento. En consecuencia, se proporciona un kit de diagnóstico que comprende uno o más reactivos para determinar la expresión de la expresión de BRAF, tal como la expresión del biomarcador de BRAF^{V600} en una muestra de un paciente con cáncer. Opcionalmente, el kit comprende además instrucciones para usar el kit si el melanoma irrecable o metastásico del paciente expresa BRAF^{V600}, para seleccionar el compuesto II en combinación con el compuesto I para tratar (por ejemplo, tratar terapéuticamente) al paciente, en el que el tratamiento comprende administrar (i) el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días. En algunos modos de realización, el melanoma irrecable o metastásico del paciente no se ha tratado previamente. En algunos modos de realización, el melanoma irrecable o metastásico del paciente se ha tratado previamente (en algunos modos de realización, sin tratamiento anterior para el inhibidor de BRAF).

[0028] En otro aspecto, en el presente documento se divulgan procedimientos para promocionar o anunciar un medicamento contra el cáncer que comprende promocionar, a un público objetivo, el uso del compuesto II para tratar (por ejemplo, tratar terapéuticamente) a un paciente con melanoma irrecable o metastásico con mutación BRAF^{V600}, en combinación con vemurafenib, en los que el tratamiento comprende administrar (i) el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días. En algunos modos de realización, el melanoma irrecable o metastásico del paciente no se ha tratado previamente (por ejemplo, con vemurafenib o con inhibidor de BRAF). En algunos modos de realización, el melanoma irrecable o metastásico del paciente se ha tratado previamente (en algunos modos de realización, sin tratamiento anterior para el inhibidor de BRAF).

[0029] En otro aspecto, en el presente documento se divulgan procedimientos comerciales que comprenden la comercialización del uso del compuesto II para tratar (por ejemplo, tratar terapéuticamente) a un paciente con melanoma irrecable o metastásico con mutación BRAF^{V600}, en combinación con el compuesto I, en los que el tratamiento comprende administrar (i) el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días. En algunos modos de realización, el melanoma irrecable o metastásico del paciente no se ha tratado previamente (por ejemplo, con vemurafenib o con inhibidor de BRAF). En algunos modos de realización, el melanoma irrecable o metastásico del paciente se ha tratado previamente (en algunos modos de realización, sin tratamiento anterior para el inhibidor de BRAF).

[0030] Estos y otros aspectos y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas posteriores.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0031] FIGURA 1: muestra un plan de aumento de la dosis para el ensayo clínico de fase Ib que comprende el tratamiento con una combinación de vemurafenib y GDC-0973, administrados uno de los siguientes programas de 28 días: 14 días consecutivos de fármaco del estudio seguido de un descanso farmacológico de 14 días (14/14), 21 días consecutivos de fármaco del estudio seguido de un descanso farmacológico de 7 días (21/7), o como una dosis diaria continua (28/0). Cada ciclo de tratamiento fue de 28 días.

[0032] FIGURA 2: muestra el esquema de dosificación para vemurafenib y GDC-0973 o placebo. Se representan dos ciclos de dosificación.

[0033] FIGURA 3: muestra las características de los pacientes.

[0034] FIGURA 4: muestra el acontecimiento adverso atribuido a vemurafenib o bien GDC-0973 en todos los

pacientes.

[0035] FIGURA 5: muestra los acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones, reducciones y suspensiones permanentes de la dosis.

[0036] FIGURA 6: muestra el cambio en el tamaño del tumor desde el valor de referencia hasta la mejor respuesta en pacientes que evolucionaron con vemurafenib anterior.

[0037] FIGURA 7: muestra el cambio en el tamaño del tumor desde el valor de referencia hasta la mejor respuesta en pacientes sin tratamiento previo con vemurafenib.

[0038] FIGURAS 8A y B: A. Respuesta de la exploración por TEP en un paciente que había evolucionado con el tratamiento con vemurafenib anterior y después del tratamiento con vemurafenib + GDC-0973. B. Ejemplos adicionales de respuestas de TEP en pacientes que habían evolucionado con el tratamiento con vemurafenib anterior que se trataron con vemurafenib + GDC-0973 (GDC).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS MODOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCÓN

[0039] Un producto farmacéutico que comprende (i) una primera composición que comprende [3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil][3-hidroxi-3-[(2S)-2-piperidinil]-1-azetidil]metanona (compuesto II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) una segunda composición que comprende {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (compuesto I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; como una preparación combinada para su uso simultáneo o secuencial en el tratamiento de melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF^{V600}, en el que el compuesto II se administra a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días, y en el que el compuesto I se administra a una dosis de 960 mg, dos veces al día cada día del ciclo de 28 días, y en el que dicha administración es para pacientes humanos a quienes no se haya tratado previamente el melanoma irresecable o metastásico.

[0040] En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con el párrafo [0039], en el que la primera composición se administra secuencialmente con la segunda composición.

[0041] En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con el párrafo [0039], en el que la primera composición se administra simultáneamente con la segunda composición.

[0042] En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con el párrafo [0039], en el que la primera y segunda composiciones se formulan conjuntamente.

[0043] En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0042], en el que el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está sustancialmente en forma amorfa.

[0044] En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0042], en el que el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en forma amorfa.

[0045] En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0044], en el que el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está contenido en un complejo molecular sólido formado con acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de modo que está inmovilizado en su forma amorfa.

[0046] En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con el párrafo [0045], en el que las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de desde aproximadamente 1:9 a aproximadamente 5:5, respectivamente.

[0047] En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con el párrafo [0045], en el que las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de desde aproximadamente 2,8 a aproximadamente 4,6, respectivamente.

[0048] En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con el párrafo [0045], en el que las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de aproximadamente 3:7, respectivamente.

[0049] En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con el

párrafo [0045], en el que las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de 3:7, respectivamente.

5 **[0050]** En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0049], en el que la segunda composición comprende una mezcla en la que aproximadamente un 97 % en peso de la mezcla es el complejo molecular sólido de acuerdo con la reivindicación 7 y aproximadamente un 3 % en peso de la mezcla es dióxido de silicio.

10 **[0051]** En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0049], en el que la segunda composición comprende una suspensión del complejo molecular sólido de acuerdo con la reivindicación 7 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 **[0052]** En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0049], en el que la segunda composición comprende un comprimido que comprende un complejo molecular sólido de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y HPMC-AS.

20 **[0053]** En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0052], en el que la primera composición comprende uno o más de monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

25 **[0054]** En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0052], en el que el compuesto II se proporciona como un comprimido que comprende monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

[0055] En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con el párrafo [0054], en el que el comprimido comprende un recubrimiento de comprimido que comprende poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350 y talco.

30 **[0056]** En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0055], en el que el compuesto II se proporciona como un comprimido de 20 mg, como un comprimido de 40 mg o como un comprimido de 60 mg.

35 **[0057]** En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0056], en el que una segunda dosis de 960 mg de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra aproximadamente 12 horas después de una primera dosis de 960 mg de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 **[0058]** En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0057], en el que el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran cada uno por vía oral con o sin los alimentos.

45 **[0059]** En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0058], en el que el melanoma irresecable o metastásico es un melanoma con mutación BRAF^{V600E}.

50 **[0060]** En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0059], en el que el melanoma irresecable o metastásico es melanoma metastásico.

55 **[0061]** En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0060], en el que la mutación BRAF^{V600} se determina usando un procedimiento que comprende (a) realizar PCR o secuenciación en ácido nucleico (por ejemplo, ADN) extraído de una muestra de melanoma del paciente; y (b) determinar la expresión de BRAF^{V600} en la muestra.

[0062] En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con el párrafo [0061], en el que la muestra de melanoma es una muestra incluida en parafina y fijada con formol.

60 **[0063]** En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico para su uso de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0062], en el que el melanoma irresecable o metastásico del paciente no se ha tratado previamente.

65 **[0064]** En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0063], para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF^{V600}.

- [0065]** En otro modo de realización, se proporciona el producto farmacéutico de acuerdo con el párrafo [0064], en el que el melanoma irrecable o metastásico con mutación BRAF^{V600} no se ha tratado previamente.
- 5 **[0066]** En otro modo de realización, se proporciona un kit que comprende (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 **[0067]** En otro modo de realización, se proporciona el kit de acuerdo con el párrafo [0066], para su uso en el tratamiento del melanoma irrecable o metastásico con mutación BRAF^{V600}.
- [0068]** En otro modo de realización, se proporciona el kit de acuerdo con el párrafo [0067], en el que el melanoma irrecable o metastásico con mutación BRAF^{V600} no se ha tratado previamente.
- 15 **[0069]** En un modo de realización, se divulga un procedimiento para prolongar la duración de la respuesta al tratamiento en un paciente que tiene un melanoma irrecable o metastásico con mutación BRAF^{V600}, que comprende administrar al paciente (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una
- 20 dosis de 960 mg dos veces al día, cada día del ciclo de 28 días.
- [0070]** En un modo de realización, se divulga un procedimiento de retrasar o prevenir el desarrollo de resistencia al tratamiento (por ejemplo, resistencia al tratamiento de BRAF) en un paciente con melanoma irrecable o metastásico con mutación BRAF^{V600} que comprende administrar al paciente (i) una primera
- 25 composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, cada día del ciclo de 28 días.
- [0071]** En un modo de realización, se divulga un procedimiento de tratar a un paciente que tiene melanoma metastásico o irrecable con mutación BRAF^{V600} que comprende administrar al paciente (i) una primera
- 30 composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días.
- 35 **[0072]** En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0071], en el que la primera composición se administra secuencialmente con la segunda composición.
- 40 **[0073]** En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0071], en el que la primera composición se administra simultáneamente con la segunda composición.
- 45 **[0074]** En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con el párrafo [0073], en el que la primera y segunda composiciones se formulan conjuntamente.
- [0075]** En otro modo de realización, se divulga un procedimiento para seleccionar un tratamiento para un paciente con melanoma irrecable o metastásico que comprende determinar la presencia de la mutación
- 50 BRAF^{V600} en la muestra de melanoma irrecable o metastásico del paciente, y seleccionar un medicamento contra el cáncer en base a la presencia de la mutación BRAF^{V600}.
- [0076]** En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con el párrafo [0075], en el que se muestra que la muestra expresa la mutación BRAF^{V600}, y en el que se selecciona el tratamiento con el compuesto II en combinación con el compuesto I.
- 55 **[0077]** En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con el párrafo [0076], en el que el paciente se trata en cuanto a melanoma irrecable o metastásico con mutación BRAF^{V600} con un procedimiento que comprende administrar al paciente (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una
- 60 segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días.
- [0078]** En otro modo de realización, se divulga un procedimiento para optimizar la eficacia terapéutica que comprende determinar la presencia de la mutación BRAF^{V600} en una muestra de melanoma irrecable o
- 65 metastásico de un paciente, y seleccionar un medicamento contra el cáncer en base a la presencia de la mutación BRAF^{V600}.

[0079] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con el párrafo [0078], en el que se muestra que la muestra expresa la mutación BRAF^{V600}, y en el que se selecciona el tratamiento con el compuesto II en combinación con el compuesto I.

[0080] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con el párrafo [0079], en el que el paciente se trata en cuanto a melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF^{V600} con un procedimiento que comprende administrar al paciente (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días.

[0081] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0075] al párrafo [0080], en el que la presencia de la mutación BRAF^{V600} se determina evaluando el ácido nucleico de BRAF.

[0082] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0075] al párrafo [0081], en el que la presencia de la mutación BRAF^{V600} se determina usando un procedimiento seleccionado de: reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (incluyendo pero sin limitarse a PCR cuantitativa en tiempo real y PCR específica de alelo), secuenciación (incluyendo pero sin limitarse a secuenciación de Sanger y/o pirosecuenciación), hibridación usando oligonucleótidos específicos de alelo, extensión de cebadores, fijación específica de alelos o técnicas de separación electroforética (incluyendo pero sin limitarse a polimorfismo conformacional monocatenario (SSCP) y análisis de heterodúplex) y ensayos de nucleasa en 5'.

[0083] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0075] al párrafo [0081], en el que la presencia de la mutación BRAF^{V600} se determina usando PCR o secuenciación.

[0084] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0075] al párrafo [0081], en el que la presencia de la mutación BRAF^{V600} se determina mediante un procedimiento que comprende (a) hibridar un primer y segundo oligonucleótidos con al menos una variante de la secuencia diana de BRAF; en el que dicho primer oligonucleótido es al menos parcialmente complementario de una o más variantes de la secuencia diana y dicho segundo oligonucleótido es al menos parcialmente complementario de una o más variantes de la secuencia diana, y tiene al menos un nucleótido selectivo interno complementario de solo una variante de la secuencia diana; (b) extender el segundo oligonucleótido con un ácido nucleico polimerasa; en el que dicha polimerasa puede extender dicho segundo oligonucleótido preferentemente cuando dicho nucleótido selectivo forma un par de bases con la diana, y sustancialmente menos cuando dicho nucleótido selectivo no forma un par de bases con la diana; y (c) detectar los productos de dicha extensión de oligonucleótido, en el que la extensión significa la presencia de la variante de una secuencia diana de la que el oligonucleótido tiene un nucleótido selectivo complementario.

[0085] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con el párrafo [0084], en el que la muestra es una muestra incluida en parafina y fijada con formol.

[0086] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0085], que comprende además el tratamiento con un agente terapéutico adicional.

[0087] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0086], en el que el melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF^{V600} no se ha tratado previamente.

[0088] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0087], en el que el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está sustancialmente en forma amorfa.

[0089] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0087], en el que el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en forma amorfa.

[0090] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0089], en el que el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está contenido en un complejo molecular sólido formado con acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de modo que está inmovilizado en su forma amorfa.

[0091] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con el párrafo [0090], en el que las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de desde aproximadamente 1:9 a

aproximadamente 5:5, respectivamente.

[0092] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con el párrafo [0090], en el que las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de desde aproximadamente 2:8 a aproximadamente 4:6, respectivamente.

[0093] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con el párrafo [0090], en el que las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de desde aproximadamente 3:7, respectivamente.

[0094] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con el párrafo [0090], en el que las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de 3:7, respectivamente.

[0095] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0089], en el que la segunda composición comprende una mezcla en la que aproximadamente un 97 % en peso de la mezcla es el complejo molecular sólido de acuerdo con la reivindicación 7 y aproximadamente un 3 % en peso de la mezcla es dióxido de silicio.

[0096] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0089], en el que la segunda composición comprende una suspensión del complejo molecular sólido de acuerdo con la reivindicación 7 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0097] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0089], en el que la segunda composición comprende un comprimido que comprende un complejo molecular sólido de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y HPMC-AS.

[0098] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0097], en el que la primera composición comprende uno o más de monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

[0099] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0098], en el que el compuesto II se proporciona como un comprimido que comprende monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

[00100] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con el párrafo [0098], en el que el comprimido comprende un recubrimiento de comprimido que comprende poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350 y talco.

[00101] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0098], en el que el compuesto II se proporciona como un comprimido de 20 mg, como un comprimido de 40 mg o como un comprimido de 60 mg.

[00102] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0101], en el que una segunda dosis de 960 mg de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra aproximadamente 12 horas después de una primera dosis de 960 mg de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00103] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0102], en el que el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran cada uno por vía oral con o sin los alimentos.

[00104] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0103], en el que el melanoma irreseccable o metastásico es un melanoma con mutación BRAF^{V600E}.

[00105] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0103], en el que el melanoma irreseccable o metastásico es melanoma metastásico.

[00106] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0105], en el que la mutación BRAF^{V600} se determina usando un procedimiento que comprende (a) realizar PCR o secuenciación en ácido nucleico (por ejemplo, ADN) extraído de una muestra de melanoma del paciente; y (b) determinar la expresión de BRAF^{V600} en la muestra.

[00107] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con el párrafo [0106], en el que la muestra de melanoma se incluye en parafina y se fija con formol.

[00108] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0069] al párrafo [0108], en el que el melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF^{V600} no se ha tratado previamente.

[00109] En otro modo de realización, se divulga el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera del párrafo [0039] al párrafo [0108], que comprende además el tratamiento con un agente terapéutico adicional.

I. DEFINICIONES

[00110] En el presente documento, un "paciente" (denominado de manera intercambiable "individuo") es un paciente humano. El paciente es un "paciente con melanoma irreseccable o metastásico", es decir, uno que padece o con riesgo de padecer uno o más síntomas de melanoma irreseccable o metastásico.

[00111] El término "BRAF", como se usa en el presente documento, se refiere, a menos que se indique de otro modo, a cualquier polipéptido de BRAF natural o variante (ya sea natural o sintético). El término "BRAF natural" en general se refiere a un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de una proteína BRAF natural.

[00112] El término "variante de BRAF" como se usa en el presente documento se refiere a un polipéptido de BRAF que incluye una o más mutaciones de aminoácidos en la secuencia de BRAF natural. Opcionalmente, la una o más mutaciones de aminoácidos incluyen sustitución/sustituciones de aminoácidos.

[00113] Como se usa en el presente documento, "melanoma con mutación BRAF^{V600}" se refiere a un melanoma de un paciente (por ejemplo, un melanoma irreseccable o metastásico) que se ha demostrado que expresa BRAF^{V600}.

[00114] Como se usa en el presente documento, "melanoma con mutación BRAF^{V600E}" se refiere a un melanoma de un paciente (por ejemplo, un melanoma irreseccable o metastásico) que se ha demostrado que expresa BRAF^{V600E}.

[00115] La mutación "V600" de BRAF como se usa en el presente documento (denominada de manera intercambiable "BRAF^{V600}"), se refiere a una mutación en la proteína BRAF en la que el residuo aminoácido de valina en la posición del residuo 600 de BRAF se reemplaza por otro residuo aminoácido. "V600" también se conoce como "V599" bajo un sistema de numeración previo (Kumar *et al.*, Clin. Cancer Res. 9:3362-3368, 2003).

[00116] La mutación "V600E" de BRAF como se usa en el presente documento, se refiere a una mutación en la proteína BRAF en la que el residuo de valina en la posición del residuo 600 de BRAF se reemplaza por ácido glutámico. "V600E" también se conoce como "V599E" bajo un sistema de numeración previo (Kumar *et al.*, Clin. Cancer Res. 9:3362-3368, 2003).

[00117] El término "mutación", como se usa en el presente documento, significa una diferencia en la secuencia de aminoácidos o del ácido nucleico de una proteína o ácido nucleico particular (gen, ARN) con respecto a la proteína o al ácido nucleico natural, respectivamente. Una proteína o ácido nucleico mutado se puede expresar o encontrar en un alelo (heterocigoto) o en ambos alelos (homocigoto) de un gen, y puede ser de estirpe germinal o somática. En la presente invención, las mutaciones son en general somáticas. Las mutaciones incluyen reordenamientos de secuencia tales como inserciones, deleciones y mutaciones puntuales (incluyendo los polimorfismos mononucleotídicos/aminoácidos).

[00118] "Inhibir" es disminuir o reducir una actividad, función y/o cantidad en comparación con una referencia.

[00119] La "expresión" de proteínas se refiere a la conversión de la información codificada en un gen en ARN mensajero (ARNm) y, a continuación, a la proteína.

[00120] En el presente documento, una muestra o célula que "expresa" una proteína de interés (tal como BRAF^{V600}, por ejemplo BRAF^{V600E}) es una en la que el ácido nucleico (por ejemplo, ADN o ARNm) codifica la proteína, o se determina que la proteína, incluyendo fragmentos de la misma, está presente en la muestra o célula. Un cáncer (por ejemplo, melanoma irreseccable o metastásico) que "expresa" una proteína de interés (tal como BRAF^{V600}, por ejemplo BRAF^{V600E}) es uno en el que se determina que el ácido nucleico (por ejemplo, ADN o ARNm) que codifica la proteína, o la proteína, incluyendo fragmentos de la misma, está presente en la muestra del cáncer (por ejemplo, melanoma irreseccable o metastásico).

[00121] Una "población" de pacientes se refiere a un grupo de pacientes con cáncer, tales como en un ensayo clínico, o como lo que se atienden por oncólogos después de la aprobación de la FDA para una indicación particular, tal como un tratamiento de cáncer de melanoma irreseccable o metastásico. En algunos modos de realización, la indicación es un melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF^{V600}.

[00122] Para los procedimientos divulgados en el presente documento, el término "dar instrucciones" a un paciente significa proporcionar instrucciones para el tratamiento, medicación, regímenes de tratamiento y similares aplicables, por cualquier medio, pero preferentemente por escrito, tal como en forma de prospectos del envase u otro material publicitario escrito.

[00123] Para los procedimientos divulgados en el presente documento, el término "promocionar" significa ofrecer, anunciar, vender o describir un fármaco particular, una combinación de fármacos o la modalidad de tratamiento, por cualquier medio, incluyendo por escrito, tal como en forma de prospectos del envase. Promocionar en el presente documento se refiere a la publicidad de un(os) agente(s) terapéutico(s), tal(es) como un inhibidor de MEK y/o un inhibidor de BRAF, para una indicación, tal como el tratamiento para el melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF^{V600}, donde dicha publicidad está autorizada por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) como que se ha demostrado que está asociada con una eficacia terapéutica estadísticamente significativa y una seguridad aceptable en una población de sujetos

[00124] El término "comercialización" se usa en el presente documento para describir la publicidad, venta o distribución de un producto (por ejemplo, un fármaco). La comercialización incluye específicamente la presentación, la publicidad y cualquier actividad comercial con el propósito de comercializar un producto.

[00125] Para los propósitos en el presente documento, un paciente con cáncer "tratado previamente" ha recibido tratamiento contra el cáncer anterior. Un paciente con melanoma irreseccable o metastásico "tratado previamente" ha recibido tratamiento anterior para el melanoma irreseccable o metastásico.

[00126] Un "medicamento contra el cáncer" es un fármaco eficaz para tratar el cáncer.

[00127] El término "biomarcador" o "marcador", como se usa en el presente documento, se refiere en general a una molécula, incluyendo un gen, ARNm, proteína, estructura glucídica o glucolípido, en la que su expresión en o sobre un tejido o célula o secretada se puede detectar por procedimientos conocidos (o los procedimientos divulgados en el presente documento) y es predictiva o se puede usar para predecir (o ayudar a la predicción de) la reactividad de una célula, tejido o paciente a los regímenes de tratamiento.

[00128] Por "muestra de paciente" se entiende una colección de células similares obtenidas de un paciente con cáncer. La fuente del tejido o la muestra de células puede ser un tejido sólido como de una muestra o biopsia o aspirado de órgano o tejido fresco, congelado y/o conservado; sangre o cualquier componente de la sangre; líquidos corporales tales como el líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, líquido peritoneal o líquido intersticial; células de cualquier época en gestación o desarrollo del sujeto. La muestra de tejido puede contener compuestos que no se mezclan naturalmente con el tejido en la naturaleza, tales como conservantes, anticoagulantes, tampones, fijadores, nutrientes, antibióticos o similares. Los ejemplos de muestras de tumores en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, biopsias de tumores, células tumorales circulantes, suero o plasma, proteínas plasmáticas circulantes, líquido ascítico, cultivos celulares primarios o líneas celulares derivadas de tumores o que presentan propiedades similares a los tumores, así como muestras de tumores conservadas, tales como muestras de tumores incluidas en parafina y fijadas con formol o muestras de tumores congeladas. En un modo de realización, la muestra es de melanoma irreseccable o metastásico.

[00129] Una "respuesta eficaz" de un paciente o una "reactividad" de un paciente al tratamiento con un medicamento y una redacción similar se refiere al beneficio clínico o terapéutico impartido a un paciente con riesgo de padecer, o que padece, cáncer (por ejemplo, melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF^{V600}) tras la administración del medicamento contra el cáncer. Dicho beneficio incluye uno cualquiera o más de: prolongar la supervivencia (incluyendo la supervivencia global y la supervivencia sin progresión); dar como resultado una respuesta objetiva (incluyendo una respuesta completa o una respuesta parcial); o mejorar los signos o síntomas del cáncer, etc.

[00130] "Supervivencia" se refiere a que el paciente permanezca con vida e incluye la supervivencia global así como la supervivencia sin progresión.

[00131] "Supervivencia global" se refiere a que el paciente permanezca con vida durante un período de tiempo definido desde el momento del diagnóstico o tratamiento.

[00132] "Supervivencia sin progresión" se refiere a que el paciente permanezca con vida, sin que el cáncer progrese o empeore.

[00133] Por "prolongar la supervivencia" se entiende incrementar la supervivencia global o sin progresión en un paciente tratado con respecto a un paciente no tratado (es decir, con respecto a un paciente no tratado con el medicamento), o con respecto a un paciente que no expresa un biomarcador al nivel designado, y/o con respecto a un paciente tratado con un medicamento contra el cáncer aprobado, tal como vemurafenib.

[00134] Una "respuesta objetiva" se refiere a una respuesta medible, incluyendo la respuesta completa (RC) o la respuesta parcial (RP).

5 **[00135]** Por "respuesta completa" o "RC" se entiende la desaparición de todos los signos de cáncer en respuesta al tratamiento. Esto no siempre significa que el cáncer se haya curado.

[00136] Una "respuesta parcial" o "RP" se refiere a una disminución del tamaño de uno o más tumores o lesiones, o de la extensión del cáncer en el cuerpo, en respuesta al tratamiento.

10 **[00137]** "Tratamiento" se refiere tanto al tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas.

[00138] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un agente terapéutico para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un mamífero. En el caso de cánceres, la cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor primario; 15 inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierta medida, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el trastorno. En la medida en la que el fármaco pueda prevenir el crecimiento y/o destruir las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para el tratamiento del cáncer, la eficacia *in vivo* se puede medir, 20 por ejemplo, evaluando la duración de la supervivencia, tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TPE), las tasas de respuesta (TR), duración de la respuesta y/o calidad de vida.

[00139] Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. En esta definición se incluyen los cánceres 25 benignos y malignos. En algunos modos de realización, el cáncer es un melanoma irsecable o metastásico que expresa o se ha demostrado que expresa BRAF^{V600}.

[00140] El término "polinucleótido", cuando se usa en singular o plural, en general se refiere a cualquier polirribonucleótido o polidesoxirribonucleótido, que puede ser ARN o ADN no modificado o ARN o ADN modificado. 30 Por tanto, por ejemplo, los polinucleótidos como se define en el presente documento incluyen, sin limitación, ADN monocatenario y bicatenario, incluyendo el ADN regiones mono y bicatenarias, ARN mono y bicatenario, e incluyendo el ARN regiones mono y bicatenarias, moléculas híbridas que comprenden ADN y ARN que pueden ser monocatenarias o, más típicamente, bicatenarias o que incluyen regiones mono y bicatenarias. Además, el término "polinucleótido", como se usa en el presente documento, se refiere a regiones tricatenarias que 35 comprenden ARN o ADN o tanto ARN como ADN. Las hebras en dichas regiones pueden provenir de la misma molécula o de diferentes moléculas. Las regiones pueden incluir todas de una o más de las moléculas, pero más típicamente implican solo una región de algunas de las moléculas. Una de las moléculas de una región de triple hélice es a menudo un oligonucleótido. El término "polinucleótido" incluye específicamente los ADNc. El término incluye los ADN (incluyendo los ADNc) y los ARN que contienen una o más bases modificadas. Por tanto, los ADN 40 o ARN con cadenas principales modificadas para la estabilidad o por otros motivos son "polinucleótidos" como está previsto ese término en el presente documento. Además, los ADN o ARN que comprenden bases inusuales, tales como la inosina, o bases modificadas, tales como las bases tritiadas, se incluyen dentro del término "polinucleótidos" como se define en el presente documento. En general, el término "polinucleótido" abarca todas las formas modificadas química, enzimática y/o metabólicamente de polinucleótidos no modificados, así como las 45 formas químicas de ADN y ARN características de virus y células, incluyendo las células simples y complejas.

[00141] Un "público objetivo" es un grupo de personas o una institución a quienes o a la que se está promocionando o se pretende promocionar un medicamento particular, como mediante comercialización o 50 publicidad, especialmente para usos, tratamientos o indicaciones particulares, tales como pacientes individuales, poblaciones de pacientes, lectores de periódicos, literatura médica y revistas, espectadores de televisión o usuarios de Internet, radioyentes u oyentes por Internet, médicos, empresas farmacéuticas, etc.

[00142] El término "prospecto del envase" se usa para hacer referencia a las instrucciones incluidas habitualmente en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las 55 indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones, otros productos terapéuticos que se van a combinar con el producto envasado y/o advertencias respecto al uso de dichos productos terapéuticos, etc.

[00143] El término "formulación farmacéutica" se refiere a una preparación estéril que está en una forma tal que permite que la actividad biológica del medicamento sea eficaz, y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos para un sujeto al que se le administraría la formulación. 60

[00144] Una formulación "estéril" es aséptica o exenta de cualquier microorganismo vivo y de sus esporas.

[00145] Un "kit" es cualquier fabricación (por ejemplo, un envase o recipiente) que comprende al menos un 65 reactivo, por ejemplo, un medicamento para el tratamiento del cáncer (por ejemplo, melanoma irsecable o metastásico), o un reactivo (por ejemplo, un cebador) para detectar específicamente un gen o proteína biomarcador.

La fabricación se promociona, distribuye o vende preferentemente como una unidad para realizar los procedimientos de la presente invención.

[00146] Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un ingrediente en una formulación farmacéutica, distinto de un ingrediente activo, que no sea tóxico para un sujeto. Una lista no limitante de vehículos farmacéuticamente aceptables ejemplares es un tampón, excipiente, estabilizante o conservante.

[00147] La frase "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto.

[00148] Como se usa en el presente documento, el término material "sustancialmente amorfo" significa material que no tiene más de aproximadamente un 10 % de cristalinidad; y material "amorfo" significa material que no tiene más de aproximadamente un 2 % de cristalinidad.

[00149] El término "dispersado molecularmente", como se usa en el presente documento, se refiere a la distribución aleatoria de un compuesto (por ejemplo, el compuesto I) con un polímero. En determinados modos de realización, el compuesto está presente en el polímero en un estado final de subdivisión. Véase, por ejemplo, M G, Vachon *et al.*, *J Microencapsulation*, 14 281-301 (1997) y Vandelli *et al.* *J Microencapsulation*, 10-55-65 (1993). En algunos modos de realización, un compuesto (por ejemplo, el compuesto I) se puede dispersar dentro de una matriz formada por el polímero en su estado sólido de modo que el compuesto se inmoviliza en su forma amorfa. Si un compuesto se dispersa molecularmente en un polímero se puede evidenciar en una variedad de formas, por ejemplo, por el complejo molecular sólido resultante que tiene una única temperatura de transición vítrea.

[00150] El término "complejo molecular sólido" como se usa en el presente documento significa una dispersión sólida que incluye el compuesto I dispersado molecularmente dentro de una matriz polimérica.

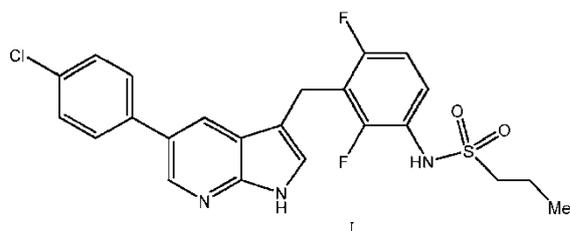
[00151] El término "inmovilizar", como se usa en el presente documento con referencia a la inmovilización del compuesto activo en la matriz polimérica, significa que las moléculas del compuesto interactúan con las moléculas del polímero de tal manera que las moléculas del compuesto se mantienen en la matriz mencionada anteriormente y se evita la nucleación de los cristales debido a la falta de movilidad. En algunos modos de realización, el polímero puede evitar la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares o fuerzas de dispersión débiles entre dos o más moléculas de fármaco del compuesto I. Véase, por ejemplo, Matsumoro y Zografi, *Pharmaceutical Research*, vol. 16. N.º 11, p. 1722-1728, 1999.

II. MEDICAMENTOS CONTRA EL CÁNCER

[00152] En un aspecto, la presente invención presenta el uso de inhibidores de MEK e inhibidores de BRAF en politerapia para tratar una afección patológica, tal como cáncer, en un paciente. En otro aspecto, la invención se refiere a seleccionar pacientes que se pueden tratar con inhibidores de MEK e inhibidores de BRAF en base a la expresión de uno o más de los biomarcadores divulgados en el presente documento.

[0100] Vemurafenib

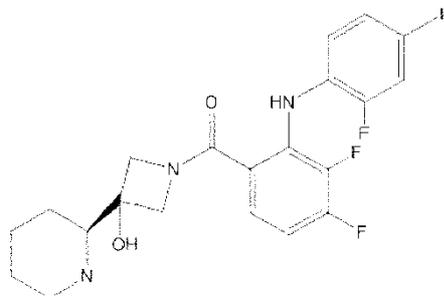
[00153] El vemurafenib es un inhibidor disponible por vía oral de algunas formas mutadas de serina/treonina cinasa de BRAF, incluyendo BRAF^{V600E}. El vemurafenib está disponible en comprimidos de 240 mg para uso oral. El vemurafenib, también denominado "compuesto I" en el presente documento, tiene el nombre químico de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico. Este compuesto se divulga en el documento WO 2007/002325 (véase, por ejemplo, la página 80 y la fórmula correspondiente en la página 82). El compuesto I tiene la siguiente estructura química:



[00154] El compuesto I existe en su estado natural, es decir, termodinámicamente estable, en una forma cristalina. Sin embargo, la forma amorfa del compuesto tiene mayor solubilidad en agua en comparación con la forma cristalina y, por tanto, tiene una tasa de disolución mejorada y, por lo tanto, una biodisponibilidad mejorada en comparación con la forma cristalina. En consecuencia, en algunos modos de realización de la presente invención, el compuesto I está en forma sustancialmente amorfa y, en algunos modos de realización, en forma amorfa.

[0101] GDC-0973

[00155] El GDC-0973 (también denominado "cobimetinib" o "compuesto II" en el presente documento) es un inhibidor disponible por vía oral, potente y altamente selectivo de MEK1 y MEK2, componentes centrales de la vía RAS/RAF. El GDC-0973 tiene el nombre químico de [3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil][3-hidroxi-3-[(2S)-2-piperidinil]-1-azetidini]metanona. El GDC-0973 tiene la estructura química:



[00156] El compuesto II se puede preparar siguiendo los procedimientos descritos en el documento US2009/0156576. El compuesto II tiene el siguiente número de registro CAS: 934660-93-2.

Agentes terapéuticos adicionales

[00157] La politerapia de la invención puede comprender adicionalmente el tratamiento con uno o más agentes terapéuticos. En algunos aspectos, el uno o más agentes terapéuticos es uno o más medicamentos contra el cáncer. La administración combinada incluye la administración simultánea, usando formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración secuencial en cualquier orden, en la que preferentemente existe un período de tiempo durante el que ambos (o todos los) agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas. El agente terapéutico, si se administra, normalmente se administra en dosificaciones conocidas debido a eso, o se disminuye opcionalmente debido a la acción combinada de los fármacos. La preparación y las pautas de dosificación de dichos agentes terapéuticos se podrán usar de acuerdo con las instrucciones del fabricante o como se determine empíricamente por los médicos expertos. En algunos modos de realización, el agente terapéutico adicional es un agente quimioterápico.

III. POLITERAPIAS

[00158] En un aspecto, se divulgan procedimientos para tratar a un paciente que tiene cáncer que comprenden administrar una cantidad eficaz (por ejemplo, terapéuticamente eficaz) de inhibidor de BRAF (por ejemplo, vemurafenib) e inhibidor de MEK (por ejemplo, GDC-0973). Los procedimientos incluyen cualquier procedimiento de tratamiento en el presente documento.

[00159] En un aspecto, se divulgan procedimientos de tratamiento (por ejemplo, tratar terapéuticamente) de un paciente que tiene un cáncer con mutación BRAF^{V600}, que comprenden administrar al paciente (i) una primera composición que comprende [3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil][3-hidroxi-3-[(2S)-2-piperidinil]-1-azetidini]metanona (compuesto II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) una segunda composición que comprende {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (compuesto I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a una dosis de 960 mg (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg) dos veces al día, los días 1-28 de un ciclo de 28 días.

[00160] En un aspecto, se divulgan procedimientos de tratamiento (por ejemplo, tratar terapéuticamente) de un paciente que tiene un melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF^{V600}, que comprenden administrar al paciente (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días.

[00161] En un aspecto, se divulgan procedimientos para prolongar la duración de la respuesta al tratamiento en un paciente que tiene un melanoma irreseccable o metastásico, que comprende administrar al paciente (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, cada día del ciclo de 28 días. En algunos modos de realización, la duración de la respuesta al tratamiento de combinación se prolonga con respecto a la duración de la respuesta al tratamiento con compuesto I (por ejemplo, el tratamiento de monoterapia con compuesto I).

[00162] En un aspecto, se divulgan procedimientos de retrasar o prevenir el desarrollo de resistencia al tratamiento (por ejemplo, resistencia al tratamiento con inhibidores de BRAF) en un paciente que tiene un melanoma irreseccable o metastásico que comprenden administrar al paciente (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, cada día del ciclo de 28 días. En algunos modos de realización, el desarrollo de resistencia al tratamiento de combinación se retrasa con respecto al desarrollo de resistencia al tratamiento con compuesto I (por ejemplo, el tratamiento de monoterapia con compuesto I).

[00163] En otro aspecto, se proporciona una composición para su uso en el tratamiento (por ejemplo, tratar terapéuticamente) de un paciente con melanoma irreseccable o metastásico que comprende una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que dicho uso comprende la administración simultánea o secuencial de una segunda composición que comprende el compuesto I; en la que la primera composición que comprende el compuesto II se administra a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días, y en la que la segunda composición que comprende el compuesto I se administra a una dosis de 960 mg, dos veces al día cada día del ciclo de 28 días.

[00164] En algunos modos de realización de cualquiera de los procedimientos de tratamiento en el presente documento, el paciente no ha recibido tratamiento anterior para el melanoma irreseccable o metastásico. En algunos modos de realización, el melanoma irreseccable o metastásico del paciente se ha tratado previamente (en algunos modos de realización, sin tratamiento anterior para el inhibidor de BRAF). En algunos modos de realización, el paciente no ha recibido tratamiento anterior con un inhibidor de la vía Raf. En algunos modos de realización, el paciente no ha recibido tratamiento anterior con un inhibidor de la vía MEK. En algunos modos de realización, el paciente no ha recibido tratamiento anterior con un inhibidor de la vía Raf o un inhibidor de la vía MEK. En algunos modos de realización, el paciente ha recibido tratamiento adyuvante anterior. En algunos modos de realización, el paciente no ha recibido tratamiento anterior con un inhibidor de la vía Raf y ha recibido tratamiento adyuvante anterior. En algunos modos de realización, el paciente no ha recibido tratamiento anterior con un inhibidor de la vía MEK y ha recibido tratamiento adyuvante anterior. En algunos modos de realización, el paciente no ha recibido tratamiento anterior con un inhibidor de la vía Raf o un inhibidor de la vía MEK y ha recibido tratamiento adyuvante anterior.

[00165] Los sistemas de estadificación del cáncer describen hasta qué punto el cáncer se ha diseminado anatómicamente e intentan colocar a los pacientes con pronóstico y tratamiento similares en el mismo grupo de estadificación. Se pueden realizar varias pruebas para ayudar a estadificar el cáncer, incluyendo la biopsia y determinadas pruebas de formación de imágenes, tales como una radiografía de tórax, una mamografía, una gammagrafía ósea, una tomografía computarizada y una resonancia magnética. Los análisis de sangre y una evaluación clínica también se usan para evaluar la salud general de un paciente y detectar si el cáncer se ha diseminado a determinados órganos.

[00166] Para estadificar el cáncer, el *American Joint Committee on Cancer* en primer lugar ubica el cáncer, en particular los tumores sólidos, en una categoría de letras usando el sistema de clasificación TNM. Los cánceres se designan con la letra T (tamaño del tumor), N (nodos palpables) y/o M (metástasis). T1, T2, T3 y T4 describen el incremento del tamaño de la lesión primaria; N0, N1, N2, N3 indica una afectación del nodo que avanza progresivamente; y M0 y M1 reflejan la ausencia o presencia de metástasis a distancia.

[00167] En el segundo procedimiento de estadificación, también conocido como agrupación de estadios globales o estadificación con números romanos, los cánceres se dividen en estadios de 0 a IV, que incorporan el tamaño de las lesiones primarias, así como la presencia de diseminación ganglionar y de metástasis a distancia. En este sistema, los casos se agrupan en cuatro estadios indicados por los números romanos de I a IV, o se clasifican como "recurrentes". Para algunos cánceres, el estadio 0 se denomina "*in situ*" o "Tis", tal como el carcinoma ductal *in situ* o el carcinoma lobulillar *in situ* para los cánceres de mama. Los adenomas de gran malignidad también se pueden clasificar como estadio 0. En general, los cánceres en estadio I son cánceres localizados pequeños que normalmente son curables, mientras que el estadio IV normalmente representa cáncer inoperable o metastásico. Los cánceres en estadio II y III normalmente son localmente avanzados y/o presentan afectación de los ganglios linfáticos locales. En general, los números de estadio más altos indican una enfermedad más extensa, que incluye un mayor tamaño del tumor y/o diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos cercanos y/u órganos adyacentes al tumor primario. Estos estadios están definidos con precisión, pero la definición es diferente para cada tipo de cáncer y se conoce por los expertos en la técnica.

[00168] Muchos registros de cáncer, tales como el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del NCI, usan la estadificación de sumario. Este sistema se usa para todos los tipos de cáncer. Agrupa los casos de cáncer en cinco categorías principales:

[00169] *In situ* es un cáncer incipiente que está presente solo en la capa de células en la que comenzó.

[00170] *Localizado* es el cáncer que se limita al órgano en el que comenzó, sin evidencia de diseminación.

[00171] *Regional* es el cáncer que se ha diseminado más allá del sitio original (primario) a los ganglios linfáticos u órganos y tejidos cercanos.

[00172] *Distante* es el cáncer que se ha diseminado desde el sitio primario a los órganos distantes o los ganglios linfáticos distantes.

[00173] *Desconocido* se usa para describir los casos para los que no existe suficiente información para indicar un estadio.

[00174] La estadificación TNM para melanoma del American Joint Committee on Cancer (AJCC) es un sistema para estadificar el melanoma. En algunos modos de realización, el melanoma es estadio IIIC irresecable. En algunos modos de realización, el melanoma es estadio M1a. En algunos modos de realización, el melanoma es estadio M1b. En algunos modos de realización, el melanoma es estadio M1c.

[00175] Además, es común que el cáncer regrese meses o años después de que se ha extirpado el tumor primario. El cáncer que recidiva después de que se ha erradicado todo el tumor visible, se llama enfermedad recurrente. La enfermedad que recidiva en el área del tumor primario es localmente recurrente, y la enfermedad que recidiva como metástasis se denomina recidiva distante.

[00176] En un aspecto, el paciente con cáncer se trata (por ejemplo, se trata terapéuticamente) con un medicamento contra el cáncer adicional. En algunos modos de realización, el medicamento contra el cáncer adicional es un agente quimioterápico.

[00177] Los agentes terapéuticos usados en la invención se formularán, dosificarán y administrarán de manera consecuente con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se está tratando, el paciente particular que se está tratando, el estado clínico del paciente, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, la programación de la administración, la interacción farmacológica de los agentes que se van a combinar, y otros factores conocidos por los médicos.

[00178] Las formulaciones terapéuticas se pueden preparar usando procedimientos estándar conocidos en la técnica mezclando el ingrediente activo que tenga el grado de pureza deseado con los vehículos, excipientes o estabilizantes fisiológicamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (20.^a edición), ed. A. Gennaro, 2000, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, PA). Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y el propósito para los que se aplica el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan en general en base a disolventes reconocidos por expertos en la técnica como seguros para administrarse a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos, tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc., y mezclas de los mismos. Las composiciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, coadyuvantes tecnológicos, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento). En algunos modos de realización, el compuesto se formula conjuntamente con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[00179] Los ingredientes activos también se pueden atrapar en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsula de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsula de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se divulgan en Remington's Pharmaceutical Sciences, *supra*.

[00180] Las sales farmacéuticamente aceptables se describen en el presente documento y se conocen en la técnica. Las sales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxí-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabilice la carga en el compuesto original.

Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados forman parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones. Si el compuesto es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxiaácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico o similares. Los ácidos que en general se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles o aceptables a partir de compuestos farmacéuticos básicos se analizan, por ejemplo, por P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zúrich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1 19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201 217; Anderson *et al*, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, Nueva York; Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.^a ed., (1995) Mack Publishing Co., Easton Pa.; y en The Orange Book (Administración de Medicamentos y Alimentos, Washington, DC, en su sitio web). Si el compuesto es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio. Las sales, hidratos y otras formas sólidas farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, los polimorfos de vemurafenib se divulgan en la solicitud de patente internacional n.º PCT/US2012/025965.

[00181] En algunos modos de realización, el compuesto II se proporciona como un comprimido de 20 mg, como un comprimido de 40 mg y/o como un comprimido de 60 mg. En algunos modos de realización, el compuesto II se proporciona como un comprimido de 60 mg. En algunos modos de realización, el compuesto II se proporciona como un comprimido que comprende uno o más de monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio para el núcleo del comprimido. En algunos modos de realización, el recubrimiento de comprimido comprende uno o más de poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350 y talco. En algunos modos de realización, el compuesto II se proporciona como un comprimido que comprende monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio para el núcleo del comprimido, y un recubrimiento de comprimido que comprende poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350 y talco. En algunos modos de realización, el compuesto II se proporciona como un comprimido que comprende (a) 60 mg del compuesto II (ingrediente activo); y (b) monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio para el núcleo del comprimido, y un recubrimiento de comprimido que comprende poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350 y talco.

[00182] En un modo de realización de la presente invención, el compuesto I está contenido en un complejo molecular sólido formado con acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS). En determinados modos de realización, el compuesto I está presente en el polímero en un estado final de subdivisión. En determinados modos de realización, el compuesto I se dispersa molecularmente dentro de la matriz de HPMC-AS de modo que se inmoviliza en su forma amorfa. En algunos modos de realización, el polímero puede evitar la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares o fuerzas de dispersión débiles entre dos o más moléculas del compuesto I. En algunos modos de realización, la proporción de la cantidad en peso de compuesto I dentro del complejo molecular sólido con respecto a la cantidad en peso de HPMC-AS en el mismo es de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 5:5. En un modo de realización, dicha proporción es de aproximadamente 2:8 a aproximadamente 4:6. En otro modo de realización, dicha relación es de aproximadamente 3:7.

[00183] En determinados modos de realización, el compuesto I se proporciona en el complejo molecular sólido mencionado anteriormente de compuesto I y HPMC-AS mezclado con dióxido de silicio coloidal. En determinados modos de realización, la mezcla es al menos un 0,5 % en peso de dióxido de silicio. En un modo de realización de la presente invención, la mezcla es aproximadamente un 97 % de complejo y aproximadamente un 3 % de dióxido de silicio.

[00184] En otros modos de realización, el compuesto I se proporciona como una composición que comprende el complejo molecular sólido mencionado anteriormente, mezclado o bien no mezclado con dióxido de silicio como se describe anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinados modos de realización, el complejo o mezcla mencionada anteriormente que comprende el mismo se suspende en el vehículo. Un ejemplo de un vehículo es hidroxipropilcelulosa (HPC). En un modo de realización, el vehículo contiene aproximadamente un 2 % en peso de HPC. La composición también puede contener agentes adicionales tales como agentes

conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento y antioxidantes. En determinados modos de realización, el compuesto I se proporciona como una composición que comprende un complejo molecular sólido de compuesto I y HPMC-AS mezclado con dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilcelulosa, Croscovidona (un agente disgregante), estearato de magnesio (un lubricante que se puede usar en comprimidos y operaciones de encapsulación) y/o croscarmelosa de sodio (un agente disgregante). En un modo de realización, el compuesto I se proporciona como una cápsula de gelatina dura que comprende un complejo molecular sólido del compuesto I y HPMC-AS mezclado con dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y croscarmelosa de sodio. En un modo de realización, el compuesto I se proporciona como un comprimido que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un modo de realización, el comprimido comprende un complejo molecular sólido de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y HPMC-AS. El complejo puede, por ejemplo, mezclarse con dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y croscarmelosa de sodio. El comprimido puede, por ejemplo, estar recubierto con un recubrimiento de película. El recubrimiento de película puede, por ejemplo, comprender poli(alcohol vinílico), dióxido de titanio, polietilenglicol 3350, talco y óxido de hierro rojo. En algunos modos de realización, el compuesto I se proporciona como un comprimido de 240 mg. Las composiciones que comprenden el compuesto I y los procedimientos de preparar dichas composiciones se describen en el documento WO2010/114928.

[00185] En algunos modos de realización, el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está sustancialmente en forma amorfa. En algunos modos de realización, el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en forma amorfa. En algunos modos de realización, el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está contenido en un complejo molecular sólido formado con acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de modo que está inmovilizado en su forma amorfa. En algunos modos de realización, el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de desde aproximadamente 1:9 a aproximadamente 5:5, respectivamente. En algunos modos de realización, el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de aproximadamente 3:7, respectivamente. En algunos modos de realización, el compuesto I está comprendido en una mezcla en la que aproximadamente un 97 % en peso de la mezcla es el complejo molecular sólido y aproximadamente un 3 % en peso de la mezcla es dióxido de silicio. En algunos modos de realización, el compuesto I está comprendido en una suspensión del complejo molecular sólido en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que el complejo de moléculas sólido en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunos modos de realización, un primer componente comprende un comprimido que comprende un complejo molecular sólido de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y HPMC-AS. En algunos modos de realización, el compuesto I se proporciona como un comprimido. En algunos modos de realización, el compuesto I se proporciona como un comprimido de 240 mg (es decir, un comprimido que comprende 240 mg de compuesto I).

[00186] La administración de los agentes terapéuticos en combinación típicamente se lleva a cabo durante un período de tiempo definido (normalmente minutos, horas, días o semanas, dependiendo de la combinación seleccionada). La politerapia pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de manera secuencial, es decir, en la que cada agente terapéutico se administra en un momento diferente (en cualquier orden), así como la administración de los agentes terapéuticos, de manera simultánea (coincidente). La administración simultánea puede ser como formulaciones farmacéuticas separadas o como una forma de dosificación única (por ejemplo, como una única formulación farmacéutica). En algunos modos de realización, el compuesto II se administra una vez al día, por ejemplo, por la mañana o en la formulación). En algunos modos de realización, el compuesto II se administra una vez al día en cualquier momento del día. En algunos modos de realización, la segunda dosis de 960 mg (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg) del compuesto I es aproximadamente 12 horas después de la primera dosis de 960 mg (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg) del compuesto I. En algunos modos de realización, el compuesto I se administra una vez por la mañana y una vez por la tarde.

[00187] Por tanto, se contempla la provisión del compuesto I y II en una forma de dosificación única (por ejemplo, la formulación conjunta de dos o más ingredientes activos). Por consiguiente, en un modo de realización, una composición farmacéutica en el presente documento puede comprender más de un compuesto activo (es decir, la primera composición que comprende un primer ingrediente activo se puede formular conjuntamente con una segunda composición que comprende un segundo ingrediente activo). Dichas moléculas están presentes de forma adecuada en combinación en cantidades que son eficaces para el propósito previsto.

[00188] En otro aspecto, cada uno de dos (o más) ingredientes activos se formula por paciente y se administra como una forma de dosificación separada. En consecuencia, en algunos modos de realización, un producto farmacéutico comprende una primera composición que comprende (como ingrediente activo) el compuesto II; y una segunda composición que comprende (como ingrediente activo) el compuesto I, en el que la primera composición se administra en una primera forma de dosificación, y la segunda composición se administra en una segunda forma de dosificación. En algunos modos de realización, la primera composición se administra secuencialmente a la segunda composición. En algunos modos de realización, la primera composición se

administra antes de la segunda composición. En algunos modos de realización, la segunda composición se administra después de la segunda composición. En algunos modos de realización, la primera composición se administra simultáneamente con la primera composición.

5 **[00189]** Los agentes terapéuticos se administran a un paciente humano, de acuerdo con procedimientos conocidos, tales como administración intravenosa como una inyección intravenosa rápida o mediante infusión continua durante un período de tiempo, por vías intramuscular, intraperitoneal, intracerebroespinal, subcutánea, intraarticular, intrasinovial, intratecal, oral, tópica o inhalatoria. En algunos modos de realización, la administración es oral (en algunos modos de realización, con o sin los alimentos). En algunos modos de realización, la administración oral es con los alimentos. En algunos modos de realización, la administración oral es sin los alimentos.

15 **[00190]** El agente terapéutico se puede administrar por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un agente terapéutico en la combinación se puede administrar por inyección intravenosa, mientras que otro inhibidor del agente terapéutico en la combinación se puede administrar por vía oral. De forma alternativa, por ejemplo, ambos agentes terapéuticos se pueden administrar por vía oral, o ambos agentes terapéuticos se pueden administrar por inyección intravenosa, dependiendo de los agentes terapéuticos específicos. En algunos modos de realización, el compuesto II y el compuesto I se administran por vía oral. El compuesto II y el compuesto I se pueden administrar por vía oral con o sin los alimentos. En algunos modos de realización, el compuesto II se administra por vía oral con o sin los alimentos. En algunos modos de realización, el compuesto I se administra por vía oral con o sin los alimentos.

III. PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO

25 **[00191]** En algunos modos de realización, el paciente en el presente documento se somete a una prueba diagnóstica, por ejemplo, antes y/o durante y/o después del tratamiento.

30 **[00192]** En algunos aspectos, se proporcionan procedimientos para seleccionar un tratamiento para un paciente con melanoma irreseccable o metastásico que comprende determinar la presencia (en algunos modos de realización, presencia o ausencia) de la mutación BRAF^{V600} en la muestra de melanoma irreseccable o metastásico del paciente, y seleccionar un medicamento contra el cáncer en base a la presencia (en algunos modos de realización, presencia o ausencia) de la mutación BRAF^{V600}. En un modo de realización, se muestra que la muestra expresa la mutación BRAF^{V600} (por ejemplo, la mutación BRAF^{V600E}), en la que se selecciona el tratamiento (por ejemplo, tratamiento terapéutico) con el compuesto II en combinación con el compuesto I (por ejemplo, como se describe en el presente documento). En algunos modos de realización, el paciente se trata (por ejemplo, se trata terapéuticamente) en cuanto a melanoma irreseccable o metastásico con un procedimiento que comprende administrar al paciente (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días. Los procedimientos de tratamiento incluyen cualquier procedimiento de tratamiento en el presente documento. En algunos modos de realización, el melanoma irreseccable o metastásico del paciente no se ha tratado previamente (por ejemplo, con vemurafenib o con inhibidor de BRAF). En algunos modos de realización, el melanoma irreseccable o metastásico del paciente se ha tratado previamente (en algunos modos de realización, sin tratamiento anterior para el inhibidor de BRAF).

45 **[00193]** En otros aspectos, se proporcionan procedimientos para optimizar la eficacia terapéutica que comprende determinar la presencia (en algunos modos de realización, presencia o ausencia) de la mutación BRAF^{V600} en una muestra de melanoma irreseccable o metastásico de un paciente, y seleccionar un medicamento contra el cáncer en base a la presencia (en algunos modos de realización, presencia o ausencia) de mutación BRAF^{V600}. En un modo de realización, se muestra que la muestra expresa la mutación BRAF^{V600} (por ejemplo, la mutación BRAF^{V600E}), en la que se selecciona el tratamiento con el compuesto II en combinación con el compuesto I (por ejemplo, como se describe en el presente documento). En algunos modos de realización, el paciente se trata en cuanto a melanoma irreseccable o metastásico con un procedimiento que comprende administrar al paciente (i) el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días. Los procedimientos de tratamiento incluyen cualquier procedimiento de tratamiento en el presente documento. En algunos modos de realización, el melanoma irreseccable o metastásico del paciente no se ha tratado previamente (por ejemplo, con vemurafenib o con inhibidor de BRAF). En algunos modos de realización, el melanoma irreseccable o metastásico del paciente se ha tratado previamente (en algunos modos de realización, sin tratamiento anterior para el inhibidor de BRAF).

65 **[00194]** Los procedimientos para la detección de BRAF y BRAF mutante son conocidos en la técnica y están disponibles comercialmente. Véase, por ejemplo, Hailat *et al*, *Diagn Mol Pathol*. Mar 2012; 21(1):1-8. En algunos modos de realización, la mutación BRAF V600E (también conocida como V599E (T1796A)) se detecta usando un procedimiento que comprende determinar la presencia de una mutación de base única (T a A) en la posición nucleotídica 1799 en el codón 600 del exón 15. Esta mutación también puede resultar de la mutación de dos bases

TG a AA en las posiciones nucleotídicas 1799-1800. También se pueden producir otras mutaciones en el residuo 600 de proteína BRAF. Estas incluyen V600K, V600D y V600R.

[00195] En algunos modos de realización, la presencia de una mutación V600 se puede determinar evaluando el ácido nucleico de BRAF, por ejemplo, ADN genómico o ARNm, para determinar la presencia de una sustitución de base en la posición 1799. En algunos modos de realización, se detecta la siguiente mutación V600: V600K (GTG a AAG), V600R (GTG a AGG), V600E (GTG a GAA) y/o V600D (GTG a GAT), en todos los casos donde el paréntesis se refiere a las posiciones nucleotídicas 1798-1800 de BRAF. En algunos modos de realización, un polinucleótido de BRAF mutante comprende la mutación T1799A.

[00196] Diversos procedimientos para analizar el ADN (tal como el ADN genómico o el ADNc) son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, identificación de expresión génica, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (incluyendo PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR), PCR específica de alelo), secuenciación, ARN-Sec, FISH y/o análisis de micromatrices. En algunos modos de realización, un procedimiento analítico de ácido nucleico es uno o más de: hibridación usando oligonucleótidos específicos de alelo, extensión de cebadores, fijación específica de alelos, secuenciación (incluyendo pero sin limitarse a secuenciación de Sanger, pirosecuenciación) o técnicas de separación electroforética, por ejemplo, polimorfismo conformacional monocatenario (SSCP) y análisis de heterodúplex, ensayos de nucleasa en 5', PCR específica de alelo, incorporación de finalizador-tinte dirigida por molde, ensayos de oligonucleótidos específicos de alelo de baliza molecular, ensayos de extensión de base única.

[00197] El análisis de las secuencias de ácido nucleico amplificado se puede realizar usando diversas tecnologías, tales como microchips, ensayos de polarización de fluorescencia y espectrometría de masas con ionización/desorción láser asistida por matriz (MALDI). En algunos modos de realización, los ácidos nucleicos amplificados se analizan mediante secuenciación. Dos procedimientos adicionales que se pueden usar son ensayos basados en escisión invasiva con nucleasas Flap y metodologías que emplean sondas de candado.

[00198] La prueba de mutación BRAF V600 COBAS® 4800 está disponible comercialmente y utiliza tecnología de PCR en tiempo real. Cada sonda oligonucleotídica específica de diana en la reacción se marca con un tinte fluorescente que sirve como indicador y con una molécula de extinción que absorbe (extingue) las emisiones fluorescentes del tinte indicador dentro de una sonda intacta. Durante cada ciclo de amplificación, la sonda complementaria a la secuencia de ADN monocatenario en el amplicón se une y posteriormente se escinde por la actividad nucleasa de 5' a 3' de la ADN polimerasa Z05. Una vez que el tinte indicador se separa del extintor por esta actividad nucleasa, la fluorescencia de una longitud de onda característica se puede medir cuando el tinte indicador se excita por el espectro de luz apropiado. Se usan dos tintes indicadores diferentes para marcar la sonda natural (WT) de BRAF específica de diana y la sonda de mutación (MUT) de BRAF V600E. La amplificación de las dos secuencias de BRAF se puede detectar independientemente en un pocillo de reacción individual midiendo la fluorescencia en las dos longitudes de onda características en canales ópticos dedicados.

[00199] En algunos modos de realización, el polinucleótido de BRAF mutante (por ejemplo, ADN) se detecta usando un procedimiento que comprende (a) realizar PCR en ácido nucleico (por ejemplo, ADN genómico) extraído de una muestra de cáncer de paciente (tal como una muestra de cáncer de paciente FFPE); y (b) determinar la expresión del polinucleótido de BRAF mutante en la muestra. En algunos modos de realización, la expresión polinucleotídica de BRAF mutante se detecta usando un procedimiento que comprende (a) hibridar un primer y segundo oligonucleótidos con al menos una variante de la secuencia diana de BRAF; en el que dicho primer oligonucleótido es al menos parcialmente complementario de una o más variantes de la secuencia diana y dicho segundo oligonucleótido es al menos parcialmente complementario de una o más variantes de la secuencia diana, y tiene al menos un nucleótido selectivo interno complementario de solo una variante de la secuencia diana; (b) extender el segundo oligonucleótido con un ácido nucleico polimerasa; en el que dicha polimerasa puede extender dicho segundo oligonucleótido preferentemente cuando dicho nucleótido selectivo forma un par de bases con la diana, y sustancialmente menos cuando dicho nucleótido selectivo no forma un par de bases con la diana; y (c) detectar los productos de dicha extensión de oligonucleótido, en el que la extensión significa la presencia de la variante de una secuencia diana de la que el oligonucleótido tiene un nucleótido selectivo complementario. En algunos modos de realización, el polinucleótido de BRAF mutante (por ejemplo, ADN) se detecta usando un procedimiento que comprende (a) realizar PCR en ácido nucleico (por ejemplo, ADN genómico) extraído de una muestra de cáncer de paciente (tal como una muestra de cáncer de paciente fijada FFPE); y (b) determinar la expresión del polinucleótido de BRAF mutante en la muestra. En algunos modos de realización, el polinucleótido de BRAF mutante (por ejemplo, ADN) se detecta usando un procedimiento que comprende (a) aislar ADN (por ejemplo, ADN genómico) de una muestra de cáncer de paciente (tal como una muestra de cáncer de paciente FFPE); (b) realizar PCR en el ADN extraído de una muestra de cáncer de paciente; y (c) determinar la expresión del polinucleótido de BRAF mutante en la muestra.

[00200] En algunos modos de realización, la expresión polinucleotídica de BRAF mutante se detecta usando un procedimiento que comprende (a) aislar ADN (por ejemplo, ADN genómico) de una muestra de cáncer de paciente (tal como una muestra de cáncer de paciente FFPE); (b) hibridar un primer y segundo oligonucleótidos con al menos una variante de la secuencia diana de BRAF en el ADN; en el que dicho primer oligonucleótido es al menos

parcialmente complementario de una o más variantes de la secuencia diana y dicho segundo oligonucleótido es al menos parcialmente complementario de una o más variantes de la secuencia diana, y tiene al menos un nucleótido selectivo interno complementario de solo una variante de la secuencia diana; (c) extender el segundo oligonucleótido con un ácido nucleico polimerasa; en el que dicha polimerasa puede extender dicho segundo oligonucleótido preferentemente cuando dicho nucleótido selectivo forma un par de bases con la diana y sustancialmente menos cuando dicho nucleótido selectivo no forma un par de bases con la diana; y (d) detectar los productos de dicha extensión de oligonucleótido, en el que la extensión significa la presencia de la variante de una secuencia diana de la que el oligonucleótido tiene un nucleótido selectivo complementario. En algunos modos de realización, la expresión polinucleotídica de BRAF mutante se detecta usando un procedimiento que comprende (a) hibridar un primer y segundo oligonucleótidos con al menos una variante de la secuencia diana de BRAF; en el que dicho primer oligonucleótido es al menos parcialmente complementario de una o más variantes de la secuencia diana y dicho segundo oligonucleótido es al menos parcialmente complementario de una o más variantes de la secuencia diana, y tiene al menos un nucleótido selectivo interno complementario de solo una variante de la secuencia diana; (b) extender el segundo oligonucleótido con un ácido nucleico polimerasa; en el que dicha polimerasa puede extender dicho segundo oligonucleótido preferentemente cuando dicho nucleótido selectivo forma un par de bases con la diana, y sustancialmente menos cuando dicho nucleótido selectivo no forma un par de bases con la diana; y (c) detectar los productos de dicha extensión de oligonucleótido, en el que la extensión significa la presencia de la variante de una secuencia diana de la que el oligonucleótido tiene un nucleótido selectivo complementario.

[00201] En algunos modos de realización, el polinucleótido de BRAF mutante (por ejemplo, ADN) se detecta usando un procedimiento que comprende (a) realizar PCR en ácido nucleico (por ejemplo, ADN genómico) extraído de una muestra de cáncer de paciente (tal como una muestra de cáncer de paciente FFPE); (b) determinar la expresión del polinucleótido de BRAF mutante mediante la secuenciación del ácido nucleico amplificado por PCR. En algunos modos de realización, el polinucleótido de BRAF mutante (por ejemplo, ADN) se detecta usando secuenciación (por ejemplo, secuencia de Sanger o pirosecuenciación).

[00202] En algunos modos de realización, se analiza la expresión de la proteína BRAF (por ejemplo, BRAF^{V600}). Dicho análisis de la proteína se puede realizar usando inmunohistoquímica (IHQ), por ejemplo, en muestras de tumores de pacientes o procedimientos proteómicos.

[00203] Una muestra del paciente se somete a prueba para determinar la expresión de uno o más de los biomarcadores en el presente documento. La fuente del tejido o la muestra de células puede ser un tejido sólido como de una muestra o biopsia o aspirado de órgano o tejido fresco, congelado y/o conservado; sangre o cualquier componente de la sangre; líquidos corporales tales como el líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, líquido peritoneal o líquido intersticial; células de cualquier época en gestación o desarrollo del sujeto. La muestra de tejido puede contener compuestos que no se mezclan naturalmente con el tejido en la naturaleza, tales como conservantes, anticoagulantes, tampones, fijadores, nutrientes, antibióticos o similares. Los ejemplos de muestras de tumores en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, biopsias de tumores, células tumorales, suero o plasma, proteínas plasmáticas circulantes, líquido ascítico, cultivos celulares primarios o líneas celulares derivadas de tumores o que presentan propiedades similares a los tumores, así como muestras de tumores conservadas, tales como muestras de tumores incluidas en parafina y fijadas con formol o muestras de tumores congeladas. En un modo de realización, la muestra del paciente es una muestra de cáncer incluida en parafina y fijada con formol (FFPE) (por ejemplo, una muestra de cáncer de melanoma irreseccable o metastático). La muestra se puede obtener antes del tratamiento del paciente con un medicamento contra el cáncer. La muestra se puede obtener del tumor primario o de un tumor metastático. La muestra se puede obtener cuando el cáncer se diagnostica por primera vez y/o, por ejemplo, después de que el tumor haya metastatizado. En algunos modos de realización, la muestra de tumor metastatizado es de pulmón, piel, ganglios linfáticos, hueso, hígado, colon, tiroides y/u ovario.

IV. ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

[00204] En otro aspecto, se divulga un artículo de fabricación para su uso en el tratamiento del cáncer (tal como melanoma irreseccable o metastático positivo para BRAF^{V600}). El artículo de fabricación comprende un recipiente y una ficha técnica o prospecto del envase en el recipiente o asociado con el mismo. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringuillas, paquetes de pastillas, envases alveolados, envases de disco, etc. Los recipientes se pueden formar de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente incluye o contiene una composición que comprende el medicamento contra el cáncer (por ejemplo, el compuesto II) como agente activo. En algún modo de realización, la composición que comprende el medicamento contra el cáncer se proporciona como un comprimido. En algunos modos de realización, el artículo de fabricación comprende un recipiente y un comprimido que comprende 60 mg de compuesto II. En algunos modos de realización, el artículo de fabricación comprende un recipiente y un comprimido que comprende 20 mg o 40 mg de compuesto II. En algunos modos de realización, el artículo de fabricación que comprende el primer recipiente que comprende (a) una primera composición que comprende el compuesto II (por ejemplo, 60 mg de compuesto II) proporcionado como un comprimido y (b) una segunda composición que comprende el compuesto I (por ejemplo, 960 mg de compuesto I) proporcionado como un comprimido (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg). En algunos

modos de realización, el recipiente es un paquete de pastillas o un envase alveolado. En algunos modos de realización, la primera composición que comprende el compuesto I y la segunda composición que comprende el compuesto II se proporcionan como una forma de dosificación única. En algunos modos de realización, la primera composición que comprende el compuesto II y la segunda composición que comprende el compuesto I se formulan conjuntamente (por ejemplo, como una formulación farmacéutica). En algunos modos de realización, el artículo de fabricación (por ejemplo, proporcionado como un paquete de pastillas o un envase alveolado) comprende 21 comprimidos (por ejemplo, de una composición que comprende el compuesto II (por ejemplo, comprimidos que comprenden 60 mg de la composición II; y comprimidos de una composición que comprende el compuesto I (por ejemplo, comprimidos que comprenden 240 mg de compuesto I). En algunos modos de realización, el compuesto II se proporciona como un comprimido de 60 mg. En algunos modos de realización, el compuesto II se proporciona como un comprimido que comprende uno o más de monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio para el núcleo del comprimido. En algunos modos de realización, el recubrimiento de comprimido comprende uno o más de poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350 y talco. En algunos modos de realización, el compuesto II se proporciona como un comprimido que comprende uno o más de monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio para el núcleo del comprimido, y un recubrimiento de comprimido que comprende poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350 y talco. En algunos modos de realización, el compuesto II se proporciona como un comprimido que comprende (a) 60 mg del compuesto II (ingrediente activo); y (b) monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio para el núcleo del comprimido, y un recubrimiento de comprimido que comprende poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350 y talco.

[00205] El artículo de fabricación puede incluir además un segundo recipiente y/u otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, que incluyen otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

[00206] El artículo de fabricación de la presente invención también incluye información, por ejemplo, en forma de un prospecto del envase, que indica que, por ejemplo, el compuesto II es para tratar (por ejemplo, tratar terapéuticamente) a un paciente con melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF^{V600}, en combinación con el compuesto I, en el que el tratamiento comprende administrar (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg) dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días. El tratamiento puede, por ejemplo, incrementar la supervivencia del paciente, disminuir el riesgo de recidiva del cáncer y/o incrementar la probabilidad de supervivencia del paciente. El prospecto o la ficha técnica pueden adoptar cualquier forma, tal como papel o en medios electrónicos tal como un medio grabado magnéticamente (por ejemplo, un disquete) o un CD-ROM. La ficha técnica o el prospecto también pueden incluir otra información respecto a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación en el kit o artículo de fabricación. Los procedimientos de tratamiento incluyen cualquiera de los procedimientos divulgados en el presente documento. En algunos modos de realización, el melanoma irreseccable o metastásico del paciente no se ha tratado previamente (por ejemplo, con vemurafenib o con inhibidor de BRAF). En algunos modos de realización, el melanoma irreseccable o metastásico del paciente se ha tratado previamente (en algunos modos de realización, sin tratamiento anterior para el inhibidor de BRAF).

[00207] También se divulga un procedimiento para fabricar un artículo de fabricación que comprende combinar en un envase una composición farmacéutica que comprende el compuesto II y un prospecto del envase que indica que la composición farmacéutica es para tratar (por ejemplo, tratar terapéuticamente) a un paciente con melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF^{V600}, en combinación con vemurafenib, en el que (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosis de 960 mg dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días. El tratamiento puede, por ejemplo, incrementar la supervivencia del paciente, disminuir el riesgo de recidiva del cáncer, incrementar la duración de la respuesta al tratamiento y/o incrementar la probabilidad de supervivencia del paciente. En algunos modos de realización, el melanoma irreseccable o metastásico no se ha tratado previamente (es decir, tratado previamente en cuanto a melanoma irreseccable o metastásico). Los procedimientos de tratamiento incluyen cualquiera de los procedimientos divulgados en el presente documento. En algunos modos de realización, el melanoma irreseccable o metastásico del paciente no se ha tratado previamente (por ejemplo, con vemurafenib o con inhibidor de BRAF). En algunos modos de realización, el melanoma irreseccable o metastásico del paciente se ha tratado previamente (en algunos modos de realización, sin tratamiento anterior para el inhibidor de BRAF).

[00208] El artículo de fabricación puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

V. KITS

[00209] La invención se refiere a kits que comprenden (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; para su uso en el tratamiento de melanoma irrecable o metastásico, en los que el compuesto II se administra a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días, y en los que el compuesto I se administra a una dosis de 960 mg (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg), dos veces al día cada día del ciclo de 28 días. El kit puede comprender además un prospecto del envase que indique que la composición farmacéutica es para tratar (por ejemplo, tratar terapéuticamente) a un paciente con melanoma irrecable o metastásico con mutación BRAF^{V600}, en combinación con vemurafenib, en el que (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosis de 960 mg (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg) dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días. El tratamiento puede, por ejemplo, incrementar la supervivencia del paciente, disminuir el riesgo de recidiva del cáncer, incrementar la duración de la respuesta al tratamiento y/o incrementar la probabilidad de supervivencia del paciente. En algunos modos de realización, el melanoma irrecable o metastásico no se ha tratado previamente (es decir, tratado previamente en cuanto a melanoma irrecable o metastásico). En algunos modos de realización, el melanoma irrecable o metastásico no se ha tratado previamente. En algunos modos de realización, el melanoma irrecable o metastásico del paciente se ha tratado previamente (en algunos modos de realización, sin tratamiento anterior para el inhibidor de BRAF). En algunos modos de realización, la primera composición que comprende el compuesto II es un comprimido. En algunos modos de realización, la segunda composición que comprende el compuesto I es un comprimido. En algunos modos de realización, la primera composición que comprende el compuesto II y la primera composición que comprende el compuesto I se proporcionan cada una como un comprimido. En algunos modos de realización, la primera composición que comprende el compuesto I y la segunda composición que comprende el compuesto II se proporcionan como una forma de dosificación única. En algunos modos de realización, la primera composición que comprende el compuesto II y la segunda composición que comprende el compuesto I se formulan conjuntamente (por ejemplo, como una formulación farmacéutica). Los procedimientos de tratamiento incluyen cualquiera de los procedimientos divulgados en el presente documento.

[00210] La invención también se refiere a kits de diagnóstico útiles para detectar uno cualquiera o más de los biomarcadores identificados en el presente documento. En consecuencia, se proporciona un kit de diagnóstico que comprende uno o más reactivos para determinar la expresión de la expresión de BRAF, tal como la expresión del biomarcador de BRAF^{V600} en una muestra de un paciente con cáncer. Opcionalmente, el kit comprende además instrucciones para usar el kit si el melanoma irrecable o metastásico del paciente expresa BRAF^{V600}, para seleccionar una composición que comprende el compuesto II en combinación con una composición que comprende el compuesto I para tratar (por ejemplo, tratar terapéuticamente) al paciente, en el que el tratamiento comprende administrar (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días. En algunos modos de realización, el melanoma irrecable o metastásico del paciente no se ha tratado previamente. En algunos modos de realización, el melanoma irrecable o metastásico del paciente se ha tratado previamente (en algunos modos de realización, sin tratamiento anterior para el inhibidor de BRAF). Los procedimientos de tratamiento incluyen cualquiera de los procedimientos divulgados en el presente documento.

VI. PROCEDIMIENTOS DE PUBLICIDAD

[00211] Además, en el presente documento se divulga un procedimiento para promocionar o anunciar un medicamento contra el cáncer que comprende promocionar, a un público objetivo, el uso del compuesto II para tratar (por ejemplo, tratar terapéuticamente) a un paciente con melanoma irrecable o metastásico con mutación BRAF^{V600}, en combinación con vemurafenib, en el que el tratamiento comprende administrar (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días. El tratamiento puede, por ejemplo, incrementar la supervivencia del paciente, disminuir el riesgo de recidiva del cáncer, incrementar la duración de la respuesta al tratamiento y/o incrementar la probabilidad de supervivencia del paciente. En algunos modos de realización, el melanoma irrecable o metastásico no se ha tratado previamente. En algunos modos de realización, el melanoma irrecable o metastásico del paciente se ha tratado previamente (en algunos modos de realización, sin tratamiento anterior para el inhibidor de BRAF). La publicidad es en general una comunicación pagada a través de un medio no personal en el que el patrocinador se identifica y el mensaje se controla. La publicidad para los propósitos en el presente documento incluye publicidad, relaciones públicas, colocación de productos, patrocinio, suscripción y promoción de ventas. Este término también incluye avisos públicos informativos patrocinados que aparecen en cualquiera de los medios de comunicación impresos diseñados para atraer a un público masivo para persuadir, informar, promocionar, motivar o de otro modo modificar el comportamiento hacia un patrón favorable de compra, apoyo o aprobación de la invención en el presente documento.

[00212] La publicidad y la promoción del procedimiento de diagnóstico en el presente documento se puede conseguir por cualquier medio. Los ejemplos de medios publicitarios usados para transmitir estos mensajes incluyen televisión, radio, películas, revistas, periódicos, Internet y carteles publicitarios, incluyendo anuncios publicitarios, que son mensajes que aparecen en los medios de difusión. Los anuncios también incluyen los que están en los asientos de los carros de compra, en las paredes de una pasarela de aeropuerto y en los costados de los autobuses, o que se escuchan en los mensajes telefónicos de espera o en los sistemas de AP en las tiendas, o en cualquier lugar donde se pueda colocar una comunicación visual o audible.

[00213] Los ejemplos más específicos de medios de promoción o publicitarios incluyen televisión, radio, películas, Internet tal como transmisiones vía internet y seminarios en línea, redes informáticas interactivas destinadas a llegar a usuarios simultáneos, carteles publicitarios fijos o electrónicos y otros letreros públicos, carteles, literatura tradicional o electrónica tales como revistas y periódicos, otros medios de comunicación, presentaciones o contactos de pacientes, por ejemplo, correo electrónico, teléfono, mensajería instantánea, correo postal, mensajería, correo masivo o de mensajería, visitas en persona, etc.

[00214] El tipo de publicidad utilizada dependerá de muchos factores, por ejemplo, de la naturaleza del público objetivo al que se va a llegar, por ejemplo, hospitales, compañías de seguros, clínicas, médicos, enfermeras y pacientes, así como consideraciones de costes y las leyes jurisdiccionales y reglamentos pertinentes que regulan la publicidad de medicamentos y diagnósticos. La publicidad se puede adaptar al paciente o personalizar en base a las caracterizaciones del usuario definidas por la interacción del servicio y/u otros datos tales como datos demográficos y ubicación geográfica del usuario.

[00215] En algunos modos de realización, la promoción es mediante un prospecto del envase donde el prospecto del envase proporciona instrucciones para recibir tratamiento con el compuesto II en combinación con el compuesto I para tratar (por ejemplo, tratar terapéuticamente) al paciente, en el que el tratamiento comprende administrar (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg) dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días. En algunos modos de realización, la promoción va seguida del tratamiento del paciente con el compuesto II con o sin el compuesto I. En algunos modos de realización, el prospecto del envase indica que el compuesto II se va a usar para tratar al paciente si la muestra de melanoma irsecable o metastásico recurrente del paciente es con mutación BRAF^{V600}. El tratamiento puede, por ejemplo, incrementar la supervivencia del paciente, disminuir el riesgo de recidiva del cáncer, incrementar la duración de la respuesta al tratamiento y/o incrementar la probabilidad de supervivencia del paciente. Los procedimientos de tratamiento incluyen cualquiera de los procedimientos divulgados en el presente documento. En algunos modos de realización, el melanoma irsecable o metastásico del paciente no se ha tratado previamente (por ejemplo, con vemurafenib o con inhibidor de BRAF). En algunos modos de realización, el melanoma irsecable o metastásico del paciente se ha tratado previamente (en algunos modos de realización, sin tratamiento anterior para el inhibidor de BRAF).

[00216] La invención también divulga procedimientos comerciales, que comprenden la comercialización del uso del compuesto II para tratar (por ejemplo, tratar terapéuticamente) a un paciente con melanoma irsecable o metastásico con mutación BRAF^{V600}, en combinación con el compuesto I, en los que el tratamiento comprende administrar (i) una primera composición que comprende el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) una segunda composición que comprende el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de 960 mg (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg) dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días. El tratamiento puede, por ejemplo, incrementar la supervivencia del paciente, disminuir el riesgo de recidiva del cáncer, incrementar la duración de la respuesta al tratamiento y/o incrementar la probabilidad de supervivencia del paciente. Los procedimientos de tratamiento incluyen cualquiera de los procedimientos divulgados en el presente documento. En algunos modos de realización, el melanoma irsecable o metastásico del paciente no se ha tratado previamente (por ejemplo, con vemurafenib o con inhibidor de BRAF). En algunos modos de realización, el melanoma irsecable o metastásico del paciente se ha tratado previamente (en algunos modos de realización, sin tratamiento anterior para el inhibidor de BRAF).

EJEMPLOS

[00217] Los siguientes son ejemplos de procedimientos y composiciones de la invención.

Ejemplo 1

[00218] El estudio NO25395 (BRIM-7) es un estudio de fase Ib diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de la combinación de (a) inhibición de MEK con GDC-0973 y (b) inhibición de BRAF con vemurafenib. Este estudio multicéntrico consta de 2 fases: una fase de aumento de la dosis y una fase de ampliación de la cohorte.

[00219] Este estudio se está llevando a cabo en pacientes con melanoma irreseccable localmente avanzado o metastásico, con mutación BRAF^{V600} que no han recibido tratamiento previo con vemurafenib (no tratados previamente o tratados previamente pero sin exposición anterior al tratamiento de BRAF) o bien han evolucionado con el tratamiento con vemurafenib inmediatamente antes de su inclusión en este estudio. Los criterios de inclusión clave incluyen la presencia de la mutación V600E en el tejido tumoral del melanoma usando la prueba de mutación BRAF V600 cobas® 4800, la enfermedad mensurable por los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1, el PS de ECOG de ≤ 1, y una función hemática y orgánica específica adecuadas evaluadas a través de medidas de laboratorio claves. Los pacientes se excluyeron si tenían: patología ocular o factores de riesgo que predisponen a la oclusión de la vena retiniana; QTc > 450 ms; o metástasis del SNC activa. Los pacientes tratados con radioterapia estereotáctica o cirugía eran idóneos si estaban estables durante ≥ 3 semanas antes del tratamiento.

[00220] Todos los pacientes en la fase de aumento de la dosis recibieron vemurafenib dos veces al día en combinación con GDC-0973 administrado diariamente de acuerdo con uno de los siguientes programas de 28 días: 14 días consecutivos de fármaco del estudio seguido de un descanso farmacológico de 14 días (14/14), 21 días consecutivos de fármaco del estudio seguido de un descanso farmacológico de 7 días (21/7), o como una dosis diaria continua (28/0). Cada ciclo de tratamiento fue de 28 días.

[00221] Hubo 10 cohortes con aumento de la dosis de 3 - 6 pacientes por cohorte (figura 1). Los pacientes de la cohorte 1 recibieron vemurafenib a una dosis de 720 mg BID en forma continua y 60 mg de GDC-0973 una vez al día (QD) durante 14 días consecutivos de cada ciclo de 28 días de dosificación de combinación (14/14). El aumento de la dosis usó el diseño 3 + 3 estándar y se realizó en incrementos, teniendo en cuenta la seguridad y la tolerabilidad de la combinación.

Resultados

[00222] Al 20 de septiembre de 2012, un total de 92 pacientes recibieron al menos una dosis del tratamiento de combinación con vemurafenib y GDC-0973. Los siguientes niveles de dosis se consideraron seguros y tolerables:

Vemurafenib 720 mg BID + GDC-0973 60 mg QD 14/14 (cohorte 1)

Vemurafenib 720 mg BID + GDC-0973 80 mg QD 14/14 (cohorte 2)

Vemurafenib 960 mg BID + GDC-0973 60 mg QD 14/14 (cohorte 3)

Vemurafenib 720 mg BID + GDC-0973 60 mg QD 21/7 (cohorte 1A)

Vemurafenib 960 mg BID + GDC-0973 60 mg QD 21/7 (cohorte 1B)

Vemurafenib 720 mg BID + GDC-0973 60 mg QD 28/0 (cohorte 1C)

Vemurafenib 960 mg BID + GDC-0973 80 mg QD 14/14 (cohorte 4)

Vemurafenib 720 mg BID + GDC-0973 100 mg QD 14/14 (cohorte 2A) (BID = dos veces al día; QD = una vez al día)

[00223] Los pacientes idóneos tenían melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF^{V600} y PS de ECOG 0-1. Los pacientes no habían recibido tratamiento previo con vemurafenib o bien tenían progresión de la enfermedad con vemurafenib. El estudio consistió en fases de aumento de la dosis y ampliación. Los pacientes recibieron vemurafenib a 720 mg o 960 mg BID (dos veces al día) cada día de un ciclo de 28 días. GDC-0973 se administró en dosis de 60 mg, 80 mg o 100 mg QD (una vez al día) 14 días (d) sí/14 d no (14/14); 21 d sí/7 d no (21/7); o cada día de un ciclo de 28 días. Los criterios de valoración principales fueron la dosis máxima tolerada (DMT), la toxicidad limitante de la dosis (TLD) de ambos fármacos, la seguridad y la PK.

[00224] La figura 3 muestra las características de los pacientes al 6 de julio de 2012. Setenta pacientes (70 % hombres; mediana de edad: 57,5 años [intervalo: 19-76]; un 74,3 % en estadio IV M1c, un 54,5 % había evolucionado previamente con vemurafenib) recibieron más de o igual a una dosis de GDC-0973 + vemurafenib. La mediana del número de ciclos fue de tres.

[00225] Al 18 de septiembre de 2012, se observó una toxicidad limitante de la dosis en tres pacientes: Prolongación del QT de grado 3 relacionado con vemurafenib, dando lugar a la suspensión de vemurafenib (cohorte IB), mucositis de grado 3 relacionada con vemurafenib y GDC-0973 (cohorte ID) y artralgia de grado 3 relacionada con vemurafenib (cohorte ID).

[00226] La figura 4 muestra los acontecimientos adversos atribuidos a vemurafenib o bien a GDC-0973 en todos los pacientes al 6 de julio de 2012. Los acontecimientos adversos más comunes para todos los pacientes fueron

diarrea (51,4 %), exantema no acneiforme (52,9 %), náuseas (28,6 %), fatiga (30,0 %) y fotosensibilidad/eritema solar (31,4 %). No se observó toxicidad aditiva con la adición de GDC-0973 a vemurafenib. Un veinte por ciento de los pacientes mostró una elevación en la prueba funcional hepática, que fue mayormente leve (grado 1 o 2). Solo un 4,3 % de los pacientes mostró una elevación en la prueba funcional hepática de grado 3 o 4. Se observó artralgia en un 12,9 % de los pacientes y esto se encuentra dentro del intervalo observado con el tratamiento con vemurafenib solo. Se observó coriorretinopatía serosa en tres pacientes, siendo todos los casos leves. Sólo un paciente desarrolló carcinoma de células escamosas cutáneo de 70 pacientes tratados con vemurafenib y GDC-0973. Por tanto, la frecuencia de carcinoma de células escamosas parece ser menor que la observada con el tratamiento con vemurafenib solo. Este hallazgo es consistente con el mecanismo de desarrollo de las lesiones de carcinoma de células escamosas por medio de la activación paradójica de la vía MAPK. Los acontecimientos adversos de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron diarrea (5,7 %), creatina cinasa incrementada (4,5 %), elevación de la fosfatasa alcalina (4,5 %) y exantema maculopopuloso (4,5 %).

[00227] La figura 5 muestra los acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones, reducciones y suspensiones permanentes de la dosis al 6 de julio de 2012. Los motivos más comunes para la interrupción temporal de vemurafenib fueron: exantema (8 pacientes), anomalías en la prueba funcional hepática (PFH) (3 pacientes) y artralgia (3 pacientes). Los motivos más comunes para la interrupción temporal de GDC-0973 fueron: exantema (5 pacientes) y diarrea (3 pacientes). Los motivos para la interrupción de la reducción de la dosis primaria de vemurafenib fueron: anomalía de PFH (1 paciente), retinopatía serosa central (1 paciente) y exantema (1 paciente). Los motivos para la interrupción de la reducción de la dosis primaria de GDC-0973 fueron: retinopatía serosa central (1 paciente) y exantema (1 paciente). El motivo para la suspensión de vemurafenib fue: prolongación del intervalo QT (1 paciente). Solo un pequeño número de pacientes requirieron reducciones de dosis o suspensiones permanentes. Estos resultados respaldan la conclusión de que la combinación fue bien tolerada en los pacientes sometidos a prueba.

[00228] Se seleccionaron dos niveles de dosis para la ampliación: vemurafenib (720 mg y 960 mg BID) + 60 mg de GDC-0973 QD 21/7.

[00229] La figura 6 muestra el cambio en el tamaño del tumor desde el valor de referencia hasta la mejor respuesta en pacientes que evolucionaron con vemurafenib anterior. El tratamiento con la combinación en pacientes que evolucionaron con el tratamiento con vemurafenib anterior no se asoció con una respuesta tumoral significativa.

[00230] La figura 7 muestra el cambio en el tamaño del tumor desde el valor de referencia hasta la mejor respuesta en pacientes sin tratamiento previo con vemurafenib. Los datos de eficacia preliminares en 25 pacientes sin tratamiento previo con vemurafenib mostraron que los 25 pacientes tenían reducción tumoral. La tasa de respuesta confirmada según los criterios de RECIST 1.1 en pacientes sin tratamiento previo con vemurafenib es de un 40 % y la tasa de enfermedad estable es de un 60 %.

[00231] La figura 8A muestra la respuesta de la exploración por TEP en un paciente que había evolucionado con el tratamiento con vemurafenib anterior después del tratamiento con vemurafenib + GDC-0973. Se observó una reducción significativa en la actividad de TEP el día 14 del tratamiento de combinación. Este resultado demostró que el tratamiento con la combinación de vemurafenib y GDC-0973 podía invertir rápidamente la resistencia a vemurafenib. La figura 8B muestra ejemplos adicionales de respuestas de TEP en pacientes que habían evolucionado con el tratamiento con vemurafenib anterior que se trataron con vemurafenib (Vem) + GDC-0973 (GDC).

[00232] Estos resultados demostraron que GDC-0973 en combinación con vemurafenib fue tolerable y los acontecimientos adversos fueron manejables. La combinación se administró de forma segura en las respectivas DMT de agente único de vemurafenib (960 mg BID) y GDC-0973 (60 mg 21/7). Los datos farmacocinéticos del estudio mostraron que las exposiciones a vemurafenib y a GDC-0973 fueron similares a las observadas previamente en estudios de agente único. No se observaron interacciones de PK significativas entre vemurafenib y GDC-0973.

[00233] Resultados actualizados: al 25 de enero de 2013, se observaron respuestas confirmadas en pacientes evaluables de eficacia como sigue:

Respuesta objetiva, n (%)	Sin tratamiento previo con inhibidor de BRAF (n=59)	Pacientes con progresión de la enfermedad con vemurafenib (n=49)
La mejor respuesta global	43 (73)	7 (14)
- Respuesta completa	2 (3)	0
- Respuesta parcial	41 (70)	7 (14)
- Enfermedad estable	14 (24)	24 (49)

Respuesta objetiva, n (%)	Sin tratamiento previo con inhibidor de BRAF (n=59)	Pacientes con progresión de la enfermedad con vemurafenib (n=49)
- Enfermedad progresiva	1 (2)	16 (33)
- No se puede evaluar/no realizada	1 (2)	2 (4)

[00234] Los acontecimientos adversos seleccionados y relacionados comunes, por población de pacientes, fueron como sigue:

Acontecimiento adverso, %	Sin tratamiento previo para BRAF (n=62)		Pacientes con progresión de la enfermedad con vemurafenib (n=53)	
	Grado ≥3	Todos los grados	Grado ≥3	Todos los grados
Exantema no acneiforme	11	77*	2	36
Diarrea	6	71	2	40
Fotosens./eritema solar	0	53	2	19
Fatiga	6	52	2	21
Anomalía de la función hepática	13	48	8	25
Náuseas	2	47	0	17
Elevación de CPK	3	39	4	15
Artralgia	8	37	2	6
Fiebre	2	34	0	6
Exantema acneiforme	3	27*	0	13
Vómitos	0	23	0	9
Hipertensión	2	15	0	2
Acontecimientos adversos seleccionados				
Estomatitis/mucositis	3	8	0	4
Coriorretinopatía	2	7	0	0
CCE cut./QA	3	3	2	2

*1 paciente con exantema no acneiforme y exantema acneiforme, respectivamente, no se clasificó.

5

[00235] Las modificaciones del tratamiento debido a acontecimientos adversos, por población de pacientes, fueron como sigue:

Modificación del tratamiento, n (%)	Vemurafenib	Cobimetinib	Vemurafenib + Cobimetinib
Sin tratamiento previo con inhibidor de BRAF (n=62)			
Interrupción temporal*	33 (53)	25 (40)	23 (37)
Reducción de la dosis	6 (10)	4 (7)	0
Suspensión permanente	0	1 (2)	0
Pacientes con progresión de la enfermedad con vemurafenib (n=53)			
Interrupción temporal*	10 (19)	11 (21)	10 (19)
Reducción de la dosis	3 (6)	3 (6)	3 (6)
Suspensión permanente	1 (2)	0	0

*Según el protocolo, para la interrupción de los fármacos del estudio durante más de 28 días, los pacientes se retiraron del estudio.

[00236] Conclusiones: Vemurafenib y cobimetinib se pueden combinar de forma segura en sus respectivas MTD de agente único. Los acontecimientos adversos más comunes fueron exantema, diarrea, fotosensibilidad y elevación en la prueba funcional hepática. La mayoría de los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de los acontecimientos adversos se gestionaron con la interrupción del tratamiento y cuidados paliativos, mientras que la reducción de la dosis es poco frecuente.

Ejemplo 2

[00237] El tratamiento con 960 mg de vemurafenib BID (dos veces al día) los días 1 - 28 y 60 mg de GDC-0973 QD (una vez al día) los días 1 - 21 en ciclos de tratamiento de 28 días demostró ser seguro y bien tolerado. GO28141 es un estudio clínico de fase III comparativo con placebo, con enmascaramiento doble, aleatorizado, multicéntrico para evaluar la seguridad y la eficacia de vemurafenib en combinación con GDC-0973 con vemurafenib solo, en pacientes con mutación BRAF^{V600} previamente no tratados, con melanoma irreseccable localmente avanzado o metastásico.

[00238] Aproximadamente 500 pacientes con mutación BRAF^{V600} no tratados previamente con melanoma irreseccable localmente avanzado o metastásico se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir tratamiento con uno de los siguientes regímenes:

[0102] -Rama A (rama de control): 960 mg de vemurafenib por vía oral (v.o.) BID los días 1 - 28 y placebo v.o. QD los días 1 - 21 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

[0103] -Rama B (rama en investigación): 960 mg de vemurafenib v.o. BID los días 1 - 28 y 60 mg de GDC-0973 v.o. QD los días 1 - 21 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

[0104] BID = dos veces al día; QD = una vez al día.

[00239] El esquema de aleatorización por bloques permutados, estratificada se usará para la asignación del tratamiento en base a los siguientes factores de estratificación:

[0105] -Región geográfica (América del Norte, Europa, Australia/Nueva Zelanda u otros).

[0106] -Clasificación metastásica (estadio IIIc, M1a y M1b irreseccable; o M1c).

[0107] La figura 2 muestra el esquema de dosificación para vemurafenib y GDC-0973/placebo en el estudio.

[00240] Todos los pacientes reciben un seguimiento riguroso en cuanto a la seguridad y tolerabilidad durante todos los ciclos de terapia, en la consulta de tratamiento del final del estudio y durante el período de seguimiento. Los pacientes se evalúan en cuanto a acontecimientos adversos cada 2 semanas durante los primeros 2 ciclos, a continuación antes de cada ciclo posterior y según sea necesario.

[00241] La respuesta tumoral se evalúa de acuerdo con RECIST v1.1. Cualquier enfermedad evaluable y medible se documenta en el cribado y se reevalúa en cada evaluación del tumor posterior. La respuesta se evalúa por el investigador a intervalos de 8 semanas. A discreción del investigador, las tomografías computarizadas/resonancias magnéticas se repiten en cualquier momento si se sospecha una enfermedad progresiva.

[00242] El criterio de terminología común para acontecimientos adversos (CTCAE) v4.0 del NCI se usa para caracterizar el perfil de toxicidad de los tratamientos del estudio en todos los pacientes. Las evaluaciones de ECG se realizan el día 15 de los primeros 3 ciclos y a continuación, el día 15 cada 3 ciclos de tratamiento después de esto (ciclos 6, 9, 12, etc.). La evaluación dermatológica se realiza al comienzo del ciclo 2 (\pm 1 semana) y a continuación cada 3 ciclos de tratamiento (\pm 1 semana) después de esto (ciclos 5, 8, 11, etc.). Los exámenes oftalmológicos se repiten si está clínicamente indicado.

[00243] Los pacientes reciben tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, la muerte, la toxicidad inaceptable o el retiro del consentimiento, lo que se produzca primero. Los pacientes en la rama de tratamiento con vemurafenib y placebo no son idóneos para hacer el cruce a la rama de tratamiento con vemurafenib y GDC-0973 en la progresión de la enfermedad y se les hace seguimiento en cuanto a la supervivencia.

[00244] El principal objetivo de eficacia de este estudio es evaluar la eficacia de vemurafenib en combinación con GDC-0973, en comparación con vemurafenib y placebo, en pacientes con mutación BRAF^{V600} con melanoma irreseccable localmente avanzado o metastásico no tratados previamente, como se mide por la prolongación de la SSP, como se evalúa por el investigador del sitio del estudio.

[00245] Los objetivos de eficacia secundarios de este estudio son evaluar la eficacia de vemurafenib en combinación con GDC-0973, en comparación con vemurafenib y placebo, en pacientes con mutación BRAF^{V600}

con melanoma irreseccable localmente avanzado o metastásico no tratados previamente, como se mide por la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta (DR) y la supervivencia global (SG).

5 [00246] El objetivo de seguridad de este estudio es caracterizar el perfil de toxicidad en pacientes que reciben vemurafenib y GDC-0973 frente a vemurafenib y placebo. El objetivo farmacocinético de este estudio es caracterizar la farmacocinética de GDC-0973 y vemurafenib y comparar la farmacocinética de vemurafenib cuando se administra con GDC-0973 con la farmacocinética de vemurafenib cuando se administra con placebo. El objetivo de los resultados percibidos por el paciente de este estudio es evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes que reciben vemurafenib y GDC-0973 frente a vemurafenib y placebo como se mide por el cuestionario sobre calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y el cuestionario de 5 dimensiones EuroQoL (EQ-5D).

[00247] Pacientes

15 [00248] Para ser idóneos para este estudio, los pacientes no han recibido tratamiento previo para el melanoma irreseccable localmente avanzado o metastásico. Los pacientes tienen la mutación BRAF^{V600} confirmada en el tejido tumoral de su melanoma. Una lista no limitante de criterios de inclusión y exclusión incluye:

20 [0108] Criterios de inclusión específicos de la enfermedad:

[0109] -Los pacientes con melanoma confirmado histológicamente, ya sea melanoma irreseccable en estadio IIIc o bien metastásico en estadio IV, como se define en la 7.^a edición del AJCC.

25 [0110] -Los pacientes sin tratamiento previo en cuanto a la enfermedad irreseccable localmente avanzada o metastásica (es decir, sin tratamiento antineoplásico sistémico anterior para la enfermedad avanzada; estadio IIIc y IV). Se permite la inmunoterapia adyuvante anterior (incluyendo ipilimumab).

[0111] -Documentación de estado con mutación BRAF^{V600} en tejido tumoral de melanoma (muestras de tumor de archivo o recién obtenidas).

30 [0112] -Enfermedad mensurable según RECIST v1.1

[0113] Criterios de exclusión relacionados con el cáncer:

35 [0114] -Antecedentes de tratamiento con inhibidor de la vía RAF o MEK anterior.

[0115] -Radioterapia paliativa dentro de los 14 días anteriores a la primera dosis de tratamiento del estudio.

40 [0116] -Cirugía mayor o lesión traumática dentro de los 14 días anteriores a la primera dosis del tratamiento del estudio.

45 [0117] -Neoplasia maligna activa distinta del melanoma que podría interferir potencialmente con la interpretación de las medidas de eficacia. Se excluyen los pacientes con una neoplasia maligna previa dentro de los últimos 3 años, excepto los pacientes con CBC o CCE de la piel reseccado, melanoma *in situ*, carcinoma *in situ* del cuello uterino y carcinoma *in situ* de la mama.

[0118] Se permiten los antecedentes de elevación aislada del antígeno prostático específico en ausencia de evidencia radiográfica de cáncer de próstata metastásico.

50 [00249] GDC-0973 y placebo

[00250] GDC-0973 se suministra en comprimidos de 20 mg para uso oral. GDC-0973 se envasa en envases alveolados. El placebo de GDC-0973 se envasa en envases alveolados idénticos a los envases de GDC-0973. Los ingredientes inactivos en GDC-0973 son los siguientes: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio para el núcleo del comprimido. El recubrimiento del comprimido consiste en poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350 y talco. El placebo para GDC-0973 consiste en todos los ingredientes inactivos enumerados anteriormente y es idéntico en apariencia a GDC-0973.

60 [00251] Vemurafenib

[00252] Vemurafenib se suministra en comprimidos de 240 mg para uso oral. Vemurafenib se envasa en frascos. Los ingredientes inactivos en los comprimidos de vemurafenib son como sigue: acetato-succinato de hipromelosa, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa (núcleo del comprimido), poli(alcohol vinílico), dióxido de titanio, polietilenglicol 3350, talco y óxido de hierro rojo (recubrimiento del comprimido).

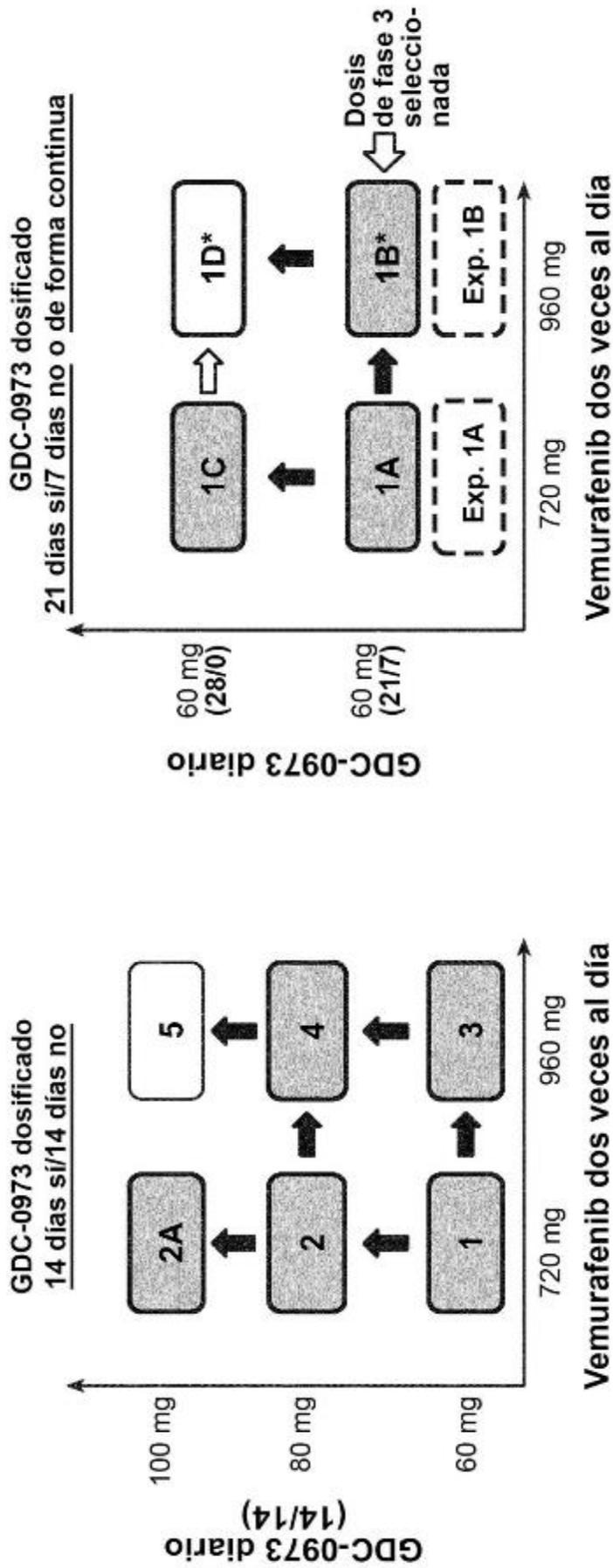
[00253] Prueba de la mutación BRAF^{V600}

- 5 **[00254]** Los pacientes en los que los tumores de melanoma dan positivo para la mutación BRAF^{V600} en la prueba de mutación BRAF V600 cobas® 4800 son idóneos para su inclusión en el estudio clínico si se cumplen otros criterios de selección. Las muestras de tumores se pueden obtener del tumor de melanoma primario o de cualquier sitio metastásico, siempre que se cumplan los requisitos a continuación. En algunos modos de realización, se utilizan muestras de tumor incluidas en parafina y fijadas con formol (FFPE) de archivo o recientemente obtenidas para la prueba de mutación BRAF V600 cobas® 4800. En algunos modos de realización, las muestras de tumor se extraen como tejidos congelados en fresco, pero no se permiten los tejidos obtenidos por aspiración con aguja fina (AAF).
- 10

REIVINDICACIONES

1. Un producto farmacéutico que comprende (i) una primera composición que comprende [3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil][3-hidroxi-3-[(2S)-2-piperidinil]-1-azetidil]metanona (compuesto II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) una segunda composición que comprende {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (compuesto I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; como una preparación combinada para su uso simultáneo o secuencial en el tratamiento de melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF^{V600}, en el que el compuesto II se administra a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días, y en el que el compuesto I se administra a una dosis de 960 mg, dos veces al día cada día del ciclo de 28 días, y en el que dicha administración es para pacientes humanos a quienes no se haya tratado previamente el melanoma irreseccable o metastásico.
2. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la primera composición se administra secuencialmente con la segunda composición.
3. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la primera composición se administra simultáneamente con la segunda composición.
4. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la primera y segunda composiciones se formulan conjuntamente.
5. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está sustancialmente en forma amorfa.
6. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en forma amorfa.
7. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está contenido en un complejo molecular sólido formado con acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de modo que está inmovilizado en su forma amorfa.
8. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de desde aproximadamente 1:9 a aproximadamente 5:5, respectivamente.
9. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de desde aproximadamente 2,8 a aproximadamente 4,6, respectivamente.
10. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de aproximadamente 3:7, respectivamente.
11. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que las cantidades de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dicho complejo están en una proporción de 3:7, respectivamente.
12. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la segunda composición comprende una mezcla en la que aproximadamente un 97 % en peso de la mezcla es el complejo molecular sólido de acuerdo con la reivindicación 7 y aproximadamente un 3 % en peso de la mezcla es dióxido de silicio.
13. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la segunda composición comprende una suspensión del complejo molecular sólido de acuerdo con la reivindicación 7 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la segunda composición comprende un comprimido que comprende un complejo molecular sólido de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y HPMC-AS.
15. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que la primera composición comprende uno o más de monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

16. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el compuesto II se proporciona como un comprimido que comprende monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.
- 5 17. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el comprimido comprende un recubrimiento de comprimido que comprende poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350 y talco.
- 10 18. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que el compuesto II se proporciona como un comprimido de 20 mg, como un comprimido de 40 mg o como un comprimido de 60 mg.
- 15 19. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que una segunda dosis de 960 mg de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra aproximadamente 12 horas después de una primera dosis de 960 mg de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 20. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran cada uno por vía oral, con o sin los alimentos.
- 25 21. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que el melanoma irreseccable o metastásico es un melanoma con mutación BRAF^{V600E}.
- 30 22. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en el que el melanoma irreseccable o metastásico es melanoma metastásico.
- 35 23. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en el que la mutación BRAF^{V600} se determina usando un procedimiento que comprende (a) realizar PCR o secuenciación en ácido nucleico (por ejemplo, ADN) extraído de una muestra del melanoma del paciente; y (b) determinar la expresión de BRAF^{V600} en la muestra.
24. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la muestra de melanoma es una muestra incluida en parafina y fijada con formol.



■ 8/10 cohortes de dosis han cumplido con los criterios especificados en el protocolo para que se declaren seguras (cohortes mostradas en gris)[^]

■ TLD* observada en:

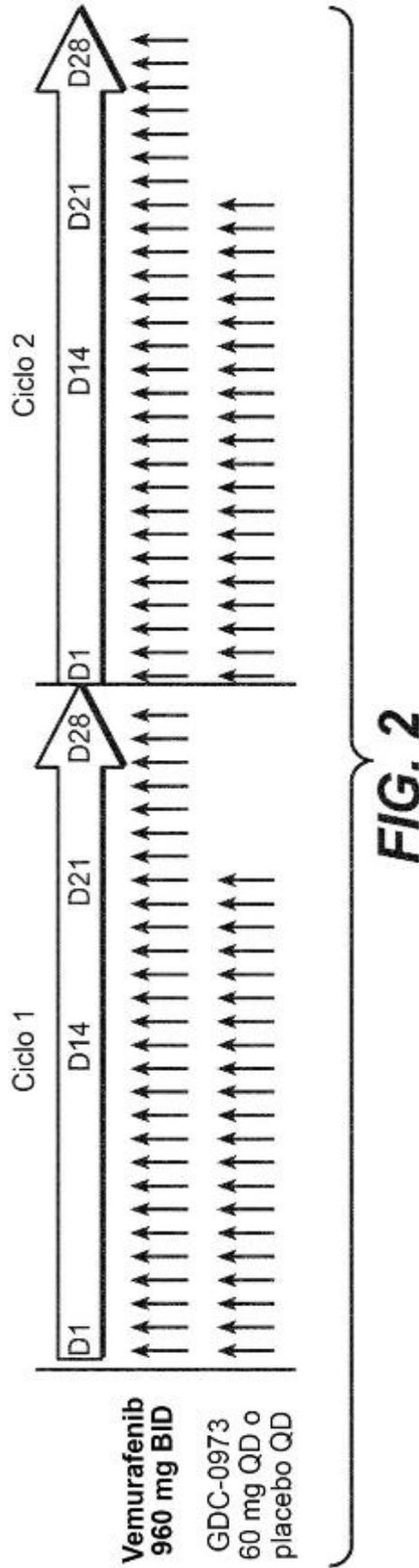
■ Cohorte 1B: prolongación del intervalo QT de grado 3 relacionada con vemurafenib

■ Cohorte 1D: mucositis de grado 3 relacionada con vemurafenib y GDC-0973

■ Cohorte 1D: artralgia de grado 3 relacionada con vemurafenib

[^] TLD al 18 de septiembre de 2012

FIG. 1



Pacientes tratados (n=70)	
Mediana de edad, años (intervalo)	57,5 años (19-76)
Sexo, n (%) Hombre Mujer	49 (70,0) 21 (30,0)
Estado general según ECOG, n (%) PS 0 PS 1	35 (50,0) 35 (50,0)
LDH en el cribado o el día 1 del ciclo 1, n (%) Elevada	44 (63,0)
Estadio de melanoma en la inclusión, n (%) Estadio irresecable IIIc Estadio IV, M1a Estadio IV, M1b Estadio IV, M1c	6 (8,6) 2 (2,9) 10 (14,3) 52 (74,3)
Pacientes con progresión de la enfermedad con vemurafenib, n (%)	38 (54,3)
Mediana de ciclos de tratamiento	3 ciclos (1 - 13)

FIG. 3

Todos los pacientes (n=70)	Vemurafenib	GDC-0973	Vem y GDC-0973
Interrupción temporal	17 (24,3 %)	15 (21,4 %)	13 (8,6 %)
Reducción de la dosis	3 (4,3 %)	2 (2,9 %)	2 (2,9 %)
Suspensión permanente debido a AA	1 (1,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

FIG. 5

AA más comunes atribuidos a vemurafenib o bien a GDC-0973				
n=70	Grado 3 o 4		Total	
	n	%	n	%
Número total de pacientes con AA	20	28,6	67	95,7
Exantema no acneiforme ^a	5	7,1	37	52,9
Diarrea	4	5,7	36	51,4
Fotosensibilidad/eritema solar	0	0	22	31,4
Fatiga	1	1,4	21	30,0
Náuseas	1	1,4	20	28,6
AA seleccionados atribuidos a vemurafenib o bien a GDC-0973				
Elevación de la creatina·cinasa	3	4,3	14	20,0
Elevación en la prueba funcional hepática ^b	3	4,3	14	20,0
Artralgia	1	1,4	9	12,9
Coriorretinopatía serosa ^c	0	0	3	4,3
Carcinoma de células escamosas cutáneo, QA	1	1,4	1	1,4

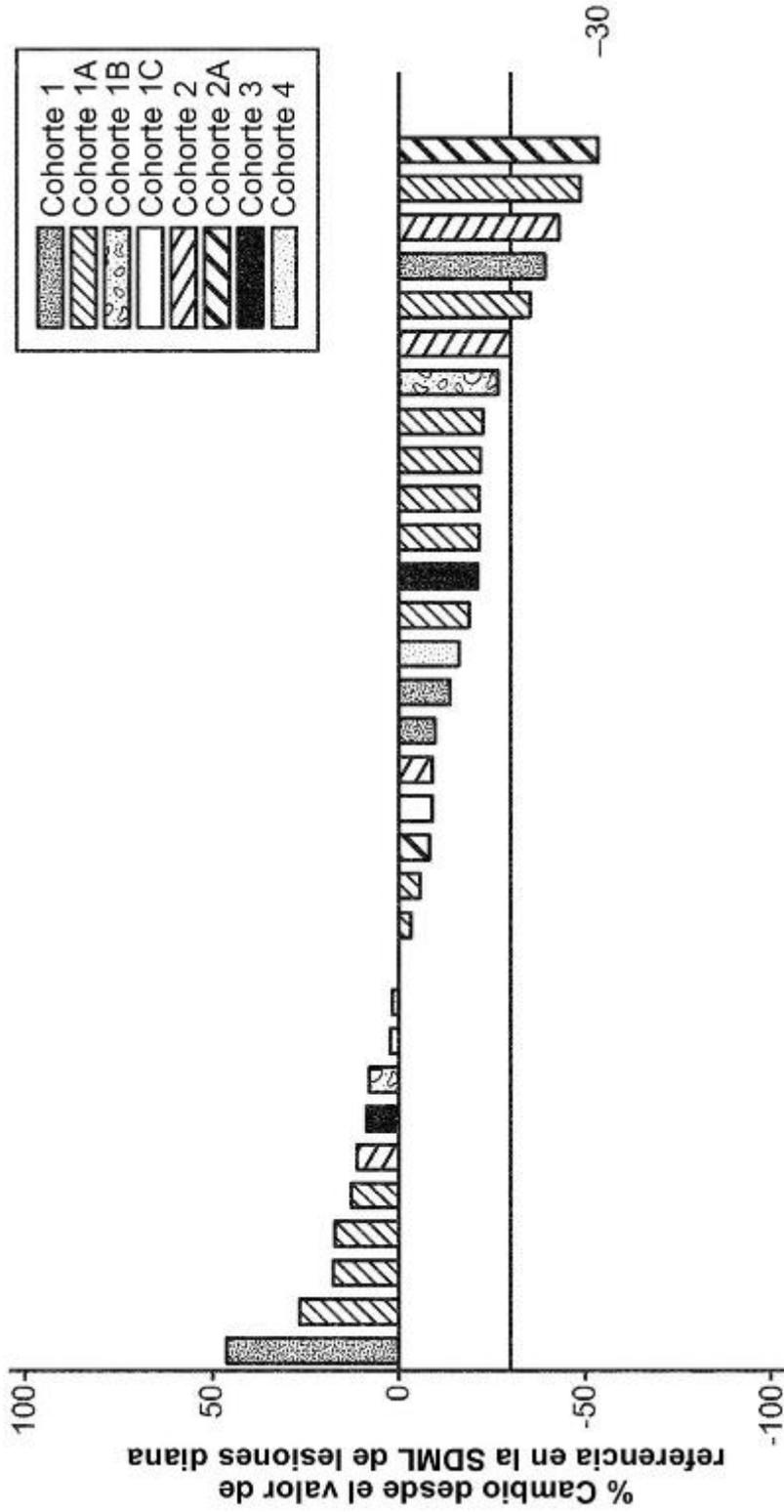
*Incluye a todos los pacientes que informan de cada uno de los términos generales de AA, incluso para una incidencia de cero.

^aEl exantema no acneiforme incluye los términos de MedDRA exantema, exantema generalizado, exantema maculopapuloso, exantema maculoso, exantema papuloso, exantema eritematoso, eritema, exantema pruriginoso, dermatitis, exfoliación de la piel, dermatitis exfoliativa, lividez

^bLa elevación de la PFH incluye los términos de MedDRA fosfatasa alcalina incrementada, bilirrubina incrementada, hiperbilirrubinemia, AST y ALT incrementadas, transaminasas incrementadas y gamma-glutamilttransferasa incrementada.

^cLa coriorretinopatía serosa incluye los términos de MedDRA, trastorno coriorretiniano, coriorretinopatía, 1 paciente con visión borrosa que luego se diagnosticó como coriorretinopatía serosa.

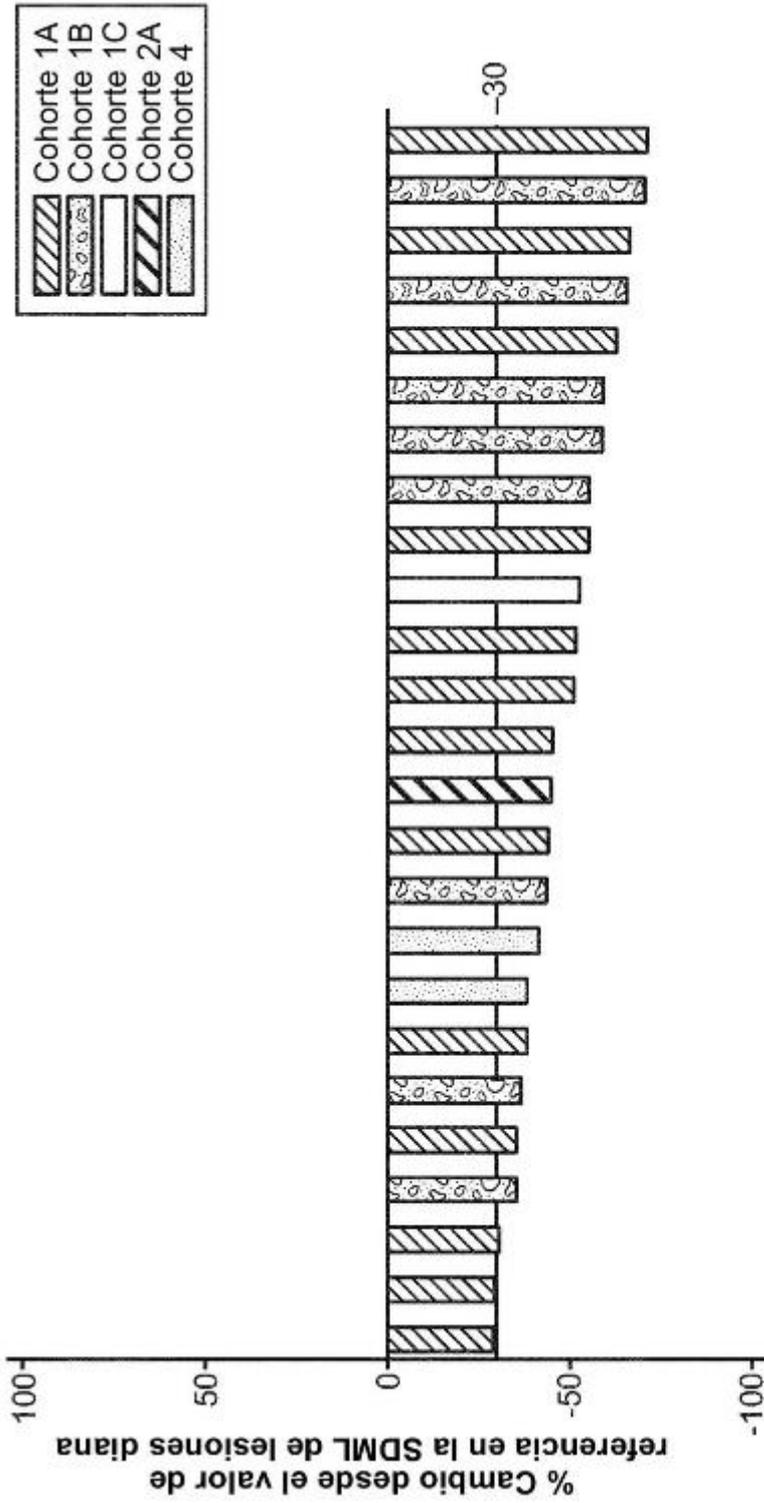
FIG. 4



Pacientes individuales tratados con vemurafenib y GDC-0973 n=32 pacientes evaluables

SDML, suma de los diámetros más largos. Las barras que representan a los pacientes incluidos en las cohortes de fase de ampliación y de aumento de la dosis a los que se le asignó la misma dosificación de Vem/GDC-0973 se representan con el mismo relleno.

FIG. 6

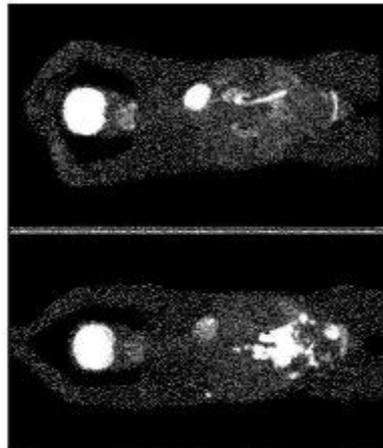


Pacientes individuales tratados con vemurafenib y GDC-0973 n=25 pacientes evaluables

SDML, suma de los diámetros más largos.

Las barras que representan a los pacientes incluidos en las cohortes de fase de ampliación y de aumento de la dosis a los que se le asignó la misma dosificación de Vem/GDC-0973 se representan con el mismo relleno.

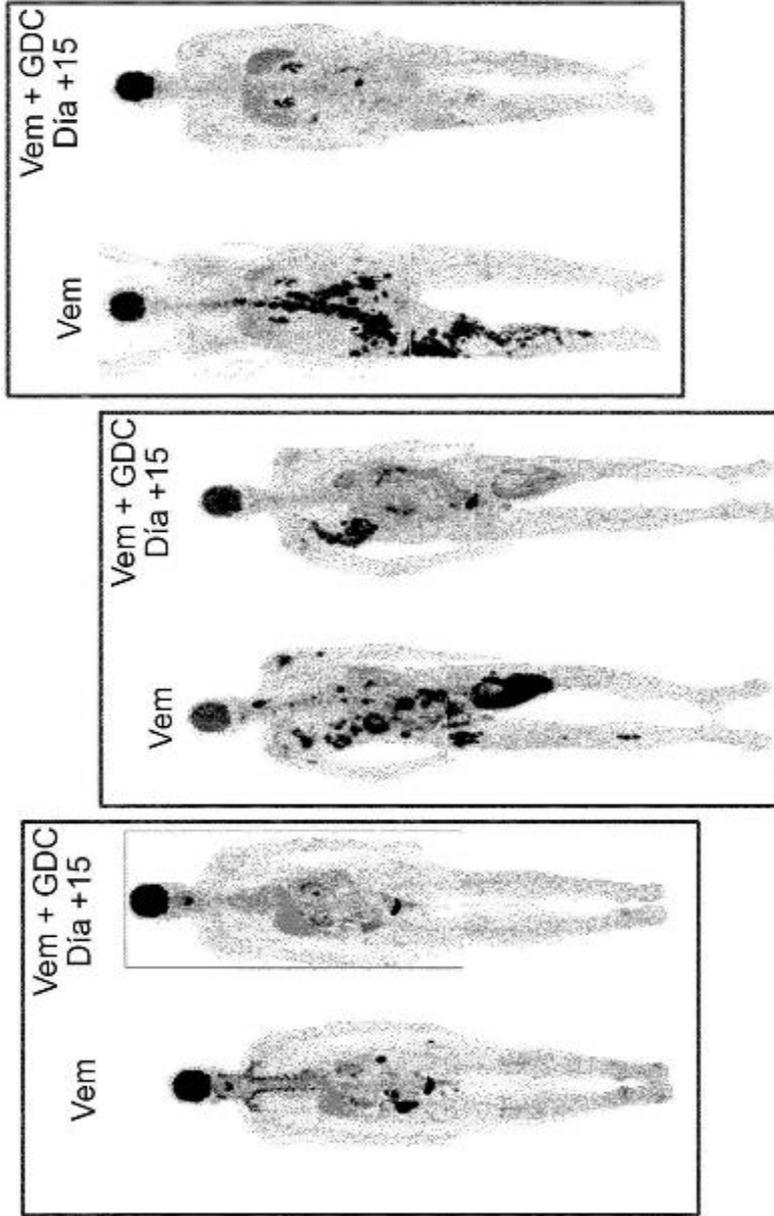
FIG. 7



Día 1 Día 14

Ejemplos de respuestas de TEP con vemurafenib (Vem) + GDC-0973 (GDC) en pacientes que evolucionaron con vemurafenib

FIG. 8A



Ejemplos de respuestas de TEP con vemurafenib (Vem) + GDC-0973 (GDC) en pacientes que evolucionaron con vemurafenib

FIG. 8B