

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 959 860**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2018** **PCT/US2018/038697**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2018** **WO18237114**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2018** **E 18819790 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2023** **EP 3641772**

54 Título: **Tratamiento del carcinoma hepatocelular caracterizado por la infección por el virus de la hepatitis B**

30 Prioridad:

22.06.2017 US 201762523688 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.02.2024

73 Titular/es:

CELGENE CORPORATION (100.0%)
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901, US

72 Inventor/es:

FILVAROFF, ELLEN;
HEGE, KRISTEN, M. y
LI, SHAOYI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 959 860 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

Tratamiento del carcinoma hepatocelular caracterizado por la infección por el virus de la hepatitis B

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de y la prioridad respecto a la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 62/523 688, presentada el 22 de junio de 2017.

1. CAMPO

- 10 En el presente documento se proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar y/o prevenir el carcinoma hepatocelular (CHC) caracterizado por la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en un paciente, en donde el compuesto es 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta (denominados colectivamente en la presente «Compuesto 1») y en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto al paciente que tiene CHC
- 15 caracterizado por la infección del VHB. En particular, en el presente documento se proporciona 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta para su uso en tales métodos.

2. ANTECEDENTES

- 20 Desde hace más de 20 años se conoce la conexión entre la fosforilación anómala de proteínas y la causa o consecuencia de enfermedades. Por consiguiente, las proteínas·quinasas se han convertido en un grupo muy importante de dianas farmacológicas. Véanse Cohen, Nat. Rev. Drug Disc., 2002, 1:309-315, Grimmiger *et al.*, Nat. Rev. Drug Disc., 2010, 9(12):956-970. Se han utilizado clínicamente diversos inhibidores de la proteína·cinasa en el tratamiento de una amplia diversidad de enfermedades, tales como el cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, incluidas la diabetes y la apoplejía. Véase Cohen, Eur. J. Biochem., 2001, 268:5001-5010, Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 2005, 167.

- 30 Las proteínas·quinasas pertenecen a una familia grande y diversa de enzimas que catalizan la fosforilación de proteínas y desempeñan una función fundamental en la señalización celular. Las proteínas·quinasas pueden ejercer efectos reguladores positivos o negativos, dependiendo de su proteína diana. Las proteínas·quinasas están involucradas en vías de señalización específicas que regulan funciones celulares tales como, entre otras, el metabolismo, la progresión del ciclo celular, la adhesión celular, la función vascular, la apoptosis y la angiogénesis. Los funcionamientos defectuosos en la señalización celular se han asociado con muchas enfermedades, las más caracterizadas de las cuales incluyen el
- 35 cáncer y la diabetes. La regulación de la transducción de señales por citocinas y la asociación de moléculas señal con protooncogenes y genes supresores de tumores se ha documentado muy bien. De manera similar, se ha demostrado la conexión entre la diabetes y afecciones relacionadas, y los niveles desregulados de proteínas·quinasas. Véase, p. ej., Sridhar *et al.*, Pharm. Res., 2000, 17(11): 1345-1353. Las infecciones víricas y las afecciones relacionadas con estas también se han asociado con la regulación de las proteínas·quinasas. Park *et al.*, Cell, 2000, 101(7):777-787.

- 40 La proteína denominada mTOR (diana de rapamicina en mamíferos), que también se denomina FRAP, RAFTI o RAPT1), es una proteína·cinasa Ser/Thr de 2549 aminoácidos, que ha mostrado que es una de las proteínas más cruciales en la vía mTOR/PI3K/Akt que regula el crecimiento y la proliferación celulares. Georgakis y Younes, Expert Rev. Anticancer Ther., 2006, 6(1):131-140. mTOR existe en dos complejos, mTORC1 y mTORC2. Mientras que mTORC1 es sensible a los análogos de la rapamicina (tales como temsirolimus o everolimus), mTORC2 es en gran medida insensible a la rapamicina. En particular, la rapamicina no es un inhibidor de la cinasa TOR. Varios inhibidores de mTOR han sido o están siendo evaluados en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer. Se aprobó temsirolimus para uso en el carcinoma de células renales en 2007 y se aprobó everolimus en 2009 para pacientes de carcinoma de células renales que han progresado en tratamiento con inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular. Además, se aprobó sirolimus en 1999 para la profilaxis del rechazo del trasplante renal. El éxito clínico, interesante pero limitado, de estos
- 45 compuestos inhibidores de mTORC 1 demuestra la utilidad de los inhibidores de mTOR en el tratamiento del cáncer y rechazo del trasplante, y el mayor potencial de compuestos con actividad inhibidora tanto sobre mTORC1 como mTORC2.

- 50 CHC, también conocido como hepatoma maligno, es la neoplasia maligna primaria más común del hígado y representa un 80-90 % de los tumores hepáticos primarios. CHC es una de las enfermedades neoplásicas malignas más comunes y graves en el mundo, responsable de más de 1 millón de fallecimientos anualmente en el mundo (Parkin *et al.*, CA Cancer J. Clin. 1999, 49:33-64; Bruix *et al.*, Cancer Cell, 2004, 5:215-219).

- 60 Los principales factores de riesgo para el desarrollo de CHC incluyen la infección vírica que ocasiona hepatitis B o C, y hepatopatía alcohólica (Rustgi, Gastroenterol. Clin. North Am., 1987, 16:545-551; Bosch *et al.*, Semin. Liver Dis., 1999, 19:271-285; Bosch *et al.*, Gastroenterology, 2004, 127:S5-S16; Moradpour *et al.*, Eur. J. Gastro & Hepatol., 2005, 17:477-483; Koike *et al.*, J. Gastroenterol. Hepatol., 2008, 23:S87-S91; de Oliveria Andrade, J. Glob. Infect. Dis., 2009, 1:33-37). CHC surge más frecuentemente en hígados cirróticos tras la infección con VHB o el virus de la hepatitis C (VHC) (Liaw, Semin. Liver Dis., 2005, 25:40-47; Koike, Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2005, 3:132-135). CHC se asocia con la infección por VHB en aproximadamente un 50 % de los casos (Liaw, Semin. Liver Dis., 2005, 25:40-47). La infección por VHC es la causa de un 70 % de los casos de CHC en Japón (Hasan *et al.*, Hepatology, 1990, 12:589-591; El-Serag *et al.*, N. Engl.
- 65

J. Med., 1999, 340:745-750). La incidencia de CHC ha estado aumentando en los países occidentales en los últimos años debido a la diseminación de la infección por VHC (El-Serag, Hepatology, 2002, 36:S74-83; Trevisani *et al.*, Carcinogenesis, 2008, 29:1299-1305) y la incidencia creciente de la esteatosis no alcohólica (Torres *et al.*, Semin. Liver. Dis., 2012, 32(1):30-38).

CHC tiene un pronóstico desfavorable con una mediana de la supervivencia inferior a dos años desde la fecha del pronóstico. Las tasas de supervivencia de CHC varían en los estudios pero generalmente son de un 10-20 % para una supervivencia de 5 años. CHC relacionado con VHB tienen un pronóstico extremadamente desfavorable con una mediana de la supervivencia inferior a 16 meses. Las tasas de supervivencia de CHC relacionado con VHB varían entre un 36 % y un 67 % después de 1 año y desde un 15 % a un 26 % después de 5 años del diagnóstico. (Nguyen *et al.*, J. Viral. Hepat., 2009, 16(7):453-463).

Aunque se dispone de varias pautas quimioterápicas, tradicionalmente, no se considera la quimioterapia como una opción de tratamiento eficaz para CHC. Se pueden observar tasas de respuesta a la quimioterapia sistémica de un 10 % con tasas de respuesta de hasta un 20 % utilizando quimioterapia intraarterial. Las opciones de tratamiento para sujetos con CHC irresecable están seriamente limitadas y sigue habiendo una necesidad médica con una carencia muy importante en lo que se refiere a terapias eficaces para esta enfermedad.

El documento «CC-223; Protocol CC-223-ST-001; Celgene Corporation» divulga un estudio abierto, multicéntrico, de fase 1/2 para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y eficacia de CC-223 administrado por vía oral a sujetos con carcinoma hepatocelular.

3. SUMARIO

Cabe destacar que las referencias a los métodos de tratamiento en esta descripción se deben interpretar como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método para tratar y/o prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB en un paciente, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para tratar y/o prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB en un paciente. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB en un paciente, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB en un paciente. En otras realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB en un paciente, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB en un paciente.

En ciertas realizaciones, el CHC caracterizado por la infección por VHB no es CHC caracterizado por la infección por HVB irresecable. Por lo tanto, en algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable en un paciente, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable en un paciente. En otras realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable en un paciente, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable en un paciente.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para tratar y/o prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB en un paciente, que comprende cribar una muestra de prueba biológica del paciente en función de la presencia de la infección por VHB y administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para tratar y/o prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB en un paciente, en donde el método comprende cribar una muestra de prueba biológica del paciente en función de la presencia de la infección por VHB y administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB en un paciente, que comprende cribar una muestra biológica del paciente en función de la presencia de la infección por VHB y administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB en un paciente, en donde el método comprende cribar una muestra de prueba biológica del paciente en función de la presencia de la infección por VHB, y administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En otras realizaciones, en el presente

documento se proporciona un método para prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB en un paciente, que comprende cribar en una muestra biológica del paciente en función de la presencia de la infección por VHB y administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB en un paciente, en donde el método comprende cribar una muestra de prueba biológica del paciente en función de la presencia de la infección por VHB y administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB.

En ciertas realizaciones, el CHC caracterizado por la infección por VHB no es CHC caracterizado por la infección por HVB irresecable. Por lo tanto, en algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable en un paciente, que comprende cribar una muestra biológica del paciente en función de la presencia de la infección por VHB y administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable en un paciente, en donde el método comprende cribar una muestra de prueba biológica del paciente en función de la presencia de la infección por VHB, y administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable. En otras realizaciones más, en el presente documento se proporciona un método para prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable en un paciente, que comprende cribar una muestra biológica del paciente en función de la presencia de la infección por VHB y administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable en un paciente, en donde el método comprende cribar una muestra de prueba biológica del paciente en función de la presencia de la infección por VHB y administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB.

En un aspecto no reivindicado, en el presente documento se proporciona un método para seleccionar un paciente que tiene CHC para el tratamiento con el Compuesto 1 que comprende a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) seleccionar el paciente que tiene CHC para el tratamiento con el Compuesto 1 si se determina que hay infección por VHB en la muestra. En ciertas realizaciones, el método comprende además un paso d) en que se administra una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto en algunos aspectos no reivindicados, en el presente documento se proporciona un método para seleccionar un paciente que tiene CHC para el tratamiento con el Compuesto 1 que comprende a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) seleccionar el paciente que tiene CHC para el tratamiento con el Compuesto 1 si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto, también se divulga en el presente documento el Compuesto 1 para su uso en un método para seleccionar un paciente que tiene CHC para el tratamiento con el Compuesto 1, en donde el método comprende a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) seleccionar el paciente que tiene CHC para el tratamiento con el Compuesto 1 si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB.

En ciertas realizaciones, el CHC es CHC irresecable. Por lo tanto, en algunos aspectos no reivindicados, en el presente documento se proporciona un método para seleccionar un paciente que tiene CHC irresecable para el tratamiento con el Compuesto 1 que comprende a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) seleccionar el paciente que tiene CHC irresecable para el tratamiento con el Compuesto 1 si se determina que hay infección por VHB en la muestra. En otros aspectos no reivindicados, en el presente documento se proporciona un método para seleccionar un paciente que tiene CHC irresecable para el tratamiento con el Compuesto 1 que comprende a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) seleccionar el paciente que tiene CHC irresecable para el tratamiento con el Compuesto 1 si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC irresecable caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto, también se divulga en el presente documento el Compuesto 1 para su uso en un método para seleccionar un paciente que tiene CHC irresecable para el tratamiento con el Compuesto 1, en donde el método comprende a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) seleccionar el paciente que tiene CHC irresecable para el tratamiento con el Compuesto 1 si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable.

En otro aspecto más, en el presente documento se proporciona un método para predecir la respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC, comprendiendo el método: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por HVB; c) predecir una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 del paciente con CHC si se determina que hay infección por VHB en la muestra. En ciertas realizaciones, el método comprende además un paso d) en que se administra una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto, en algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para predecir la respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC, comprendiendo el método: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra

para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 del paciente con CHC si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto, también se proporciona en el presente documento el Compuesto 1 para su uso en un método para predecir la respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC, en donde el método comprende: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 del paciente con CHC si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB.

En ciertas realizaciones, el CHC es CHC irresecable. Por lo tanto, en algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para predecir la respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC irresecable, comprendiendo el método: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 del paciente con CHC irresecable si se determina que hay infección por VHB en la muestra. En otras realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para predecir la respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC irresecable, comprendiendo el método: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 del paciente con CHC irresecable si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC irresecable caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto, también se proporciona en el presente documento el Compuesto 1 para su uso en un método para predecir la respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC irresecable, en donde el método comprende: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 del paciente con CHC irresecable si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC irresecable caracterizado por la infección por VHB.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para predecir la eficacia terapéutica del Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC, comprendiendo el método: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de eficacia terapéutica del Compuesto 1 en el paciente con CHC si se determina que hay infección por VHB en la muestra. En ciertas realizaciones, el método comprende además un paso d) en que se administra una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto, en algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para predecir la eficacia terapéutica del Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC, comprendiendo el método:

a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB;

c) predecir una mayor probabilidad de eficacia terapéutica del Compuesto 1 en el CHC del paciente si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto, también se proporciona en el presente documento el Compuesto 1 para su uso en un método para predecir la eficacia terapéutica del Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC, en donde el método comprende: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de eficacia terapéutica del Compuesto 1 en el paciente con CHC si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB.

En ciertas realizaciones, el CHC es CHC irresecable. Por lo tanto, en algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para predecir la eficacia terapéutica del Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC irresecable, comprendiendo el método: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de eficacia terapéutica del Compuesto 1 en el paciente con CHC irresecable si se determina que hay infección por VHB en la muestra. En otras realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para predecir la eficacia terapéutica del Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC irresecable, comprendiendo el método: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de eficacia terapéutica del Compuesto 1 en el paciente con CHC irresecable si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC irresecable caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto, también se proporciona en el presente documento el Compuesto 1 para su uso en un método para predecir la eficacia terapéutica del Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC irresecable, en donde el método comprende: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de eficacia terapéutica del Compuesto 1 en el paciente con CHC irresecable si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC irresecable caracterizado por la infección por VHB.

Las presentes realizaciones se pueden entender más completamente haciendo referencia a la descripción detallada y ejemplos, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitantes.

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **FIG. 1** representa el diseño del estudio para la Parte B del estudio clínico del ejemplo 6.1.

La **FIG. 2** muestra las características del paciente para la cohorte con CHC de la Parte B.

Las **FIG. 3A** y **3B** muestran los datos farmacocinéticos (PK) del Compuesto 1 (**FIG. 3A**) y su metabolito M1 (**FIG. 3B**) en pacientes positivos para CHC-VHB (n=12) y pacientes negativos para CHC-VHB (n=39).

La **FIG. 4** muestra la disposición de la población tratada (PT) con CHC en función del estado de VHB.

Las **FIG. 5A** y **5B** muestran la curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global (SG) de la cohorte con CHC. La **FIG. 5A** muestra la SG para los pacientes con CHC sin diferenciar entre pacientes infectados por VHB y no infectados por VHB. La **FIG. 5B** muestra la SG en función del estado de VHB para la cohorte con CHC ($p = 0,19$).

Las **FIG. 6A** y **6B** muestran la curva de Kaplan-Meier para la supervivencia sin progresión (SSP) de la cohorte con CHC. La **FIG. 6A** muestra la SSP para los pacientes con CHC sin diferenciar entre pacientes infectados por VHB y no infectados por VHB. La **FIG. 6B** muestra la SSP en función del estado de VHB para la cohorte con CHC.

La **FIG. 7** muestra el mejor cambio porcentual desde la situación inicial en longitud total de las lesiones diana en pacientes infectados por VHB frente a no infectados por VHB que reciben el Compuesto 1 evaluable según la eficacia.

La **FIG. 8** resume los datos de supervivencia y respuesta para pacientes infectados por VHB frente a no infectados por VHB que reciben el Compuesto 1.

La **FIG. 9** muestra una respuesta radiográfica de ejemplo de dos pacientes con CHC infectados por VHB tratados con el Compuesto 1. El Paciente A muestra regresión de las metástasis intratorácicas en la primera reestadificación en el tratamiento en comparación con la situación inicial. El Paciente B muestra regresión del tumor intrahepático en la primera reestadificación en el tratamiento en comparación con la situación inicial.

La **FIG. 10** muestra una respuesta de alfa-fetoproteína (AFP) de ejemplo en dos pacientes con CHC con respuesta parcial (RP) que reciben tratamiento con el Compuesto 1. Ambos pacientes muestran una reducción marcada, clínicamente significativa temprana, de AFP en el tratamiento en comparación con los niveles elevados iniciales.

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

5.1 DEFINICIONES

El uso de la palabra «un» o «uno/a», cuando se usa junto con el término «que comprende» en las reivindicaciones y/o la memoria descriptiva, puede significar «uno/a», pero también está de acuerdo con el significado de «uno/a o más», «al menos uno/a» y «uno/a o más de uno/a».

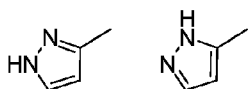
Como se usa en el presente documento, los términos «que comprende» y «que incluye» se pueden usar indistintamente. Se debe interpretar que los términos «que comprende» y «que incluye» especifican la presencia de las características o componentes enunciados a los que se hace referencia, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, o componentes, o grupos de estos. Además, los términos «que comprende» y «que incluye» pretenden incluir ejemplos englobados por el término «que consiste en». Por consiguiente, el término «que consiste en» se puede usar en lugar de los términos «que comprende» y «que incluye» para proporcionar realizaciones más específicas de la invención.

El término «que consiste en» significa que la materia en cuestión tiene al menos un 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % de las características o componentes enunciados en los que consiste. En otra realización, el término «que consiste en» excluye del alcance de cualquier cita posterior de cualquier otra característica o componente, exceptuando los que no son esenciales para lograr el efecto técnico.

Como se usa en el presente documento, el término «o» se debe interpretar como un «o» inclusivo que significa uno cualquiera o cualquier combinación. Por lo tanto, «A, B o C» significa cualquiera de los siguientes: "A; B; C; A y B; A y C; B y C; A, B y C". Una excepción a esta definición ocurrirá solo cuando una combinación de elementos, funciones, pasos o actos sean de algún modo mutuamente excluyentes de forma inherente.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término «sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)» se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base atóxico farmacéuticamente aceptable que incluye un ácido y una base inorgánicos y un ácido y una base orgánicos. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas del Compuesto 1 incluyen, entre otros, sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales orgánicas hechas de lisina, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaina. Los ácidos atóxicos adecuados incluyen, entre otros, ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido acético, alginico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y ácido *p*-toluenosulfónico. Los ácidos atóxicos específicos incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Los ejemplos de sales específicas incluyen, por lo tanto, sales de tipo clorhidrato y mesilato. Otras son bien conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) o Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19.^a eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

«Tautómero» se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, los pirazoles pueden exhibir las siguientes formas isoméricas, que se denominan tautómeros unos de otros:



Como entenderán fácilmente los expertos en la técnica, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden exhibir tautomerismo y todos los tautómeros del Compuesto 1 están comprendidos en el alcance de la presente invención.

«Tratar», como se utiliza en el presente documento, se refiere a un alivio, de manera total o en parte, de los síntomas asociados con una enfermedad o trastorno (p. ej., CHC caracterizado por la infección por VHB), o ralentización, o parada de una progresión o empeoramiento adicionales de los síntomas.

«Prevenir», como se utiliza en el presente documento, se refiere a prevenir la aparición, reaparición o diseminación, de manera total o en parte, de la enfermedad o trastorno (p. ej., CHC caracterizado por la infección por VHB), o un síntoma de estos.

Como se utiliza en el presente documento, «administrar» o «administración» se refiere al acto de suministrar físicamente una sustancia tal cual existe fuera del cuerpo a un paciente, tal como el suministro oral, mucoso, intradérmico, intravenoso, intramuscular y/o cualquier otro método de suministro físico descrito en el presente documento o conocido en la técnica. Cuando una enfermedad, trastorno o afección, o un síntoma de estos, se está tratando, la administración de la sustancia normalmente se produce después de la aparición, reaparición o diseminación de la enfermedad, trastorno o afección o síntomas de estos. Cuando una enfermedad, trastorno o afección, o síntomas de estos, se están tratando, la administración de la sustancia normalmente se produce antes de la aparición, reaparición o diseminación de la enfermedad, trastorno o afección o síntomas de estos.

El término «cantidad eficaz», en relación con el Compuesto 1, se refiere a una cantidad sola o en combinación capaz de aliviar, de manera total o en parte, un síntoma asociado con CHC, o ralentizar o detener una progresión o empeoramiento adicionales de esos síntomas, o tratar o prevenir CHC en un sujeto que tiene o está en riesgo de tener CHC. La cantidad eficaz del Compuesto 1, por ejemplo, en una composición farmacéutica, puede estar en un nivel que ejerza el efecto deseado; por ejemplo, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un paciente en dosis unitarias para la administración oral y parenteral.

Como se utiliza en el presente documento, el término «combinación» o administración «en combinación» incluye la administración como una mezcla, administración simultánea utilizando formulaciones separadas y administración consecutiva en cualquier orden.

«Consecutivo» significa que ha pasado un tiempo específico entre la administración de los agentes activos. Por ejemplo, «consecutivo» puede significar que han pasado más de 10 minutos entre la administración de los agentes activos separados. El período de tiempo puede ser de más de 10 min, más de 30 minutos, más de 1 hora, más de 3 horas, más de 6 horas o más de 12 horas.

Como se utiliza en el presente documento, el término «inhibidor de un punto de control inmunitario» o «inhibidor de un punto de control» se refiere a moléculas que, de manera total o parcial, reducen, inhiben, interfieren con o modulan una o más proteínas que son puntos de control. Sin ceñirse a ninguna teoría particular, las proteínas que son puntos de control

regulan la activación o función de los linfocitos T. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de puntos de control incluyen CTLA-4, CD80, CD86, PD-1, PD-L1, y PD-L2 (Pardoll, Nature Rev. Cancer, 2012, 12:252-264).

5 Los términos «paciente» y «sujeto» como se utilizan en el presente documento, incluyen un animal, que incluyen entre otros un animal tal como una vaca, un mono, un caballo, una oveja, un cerdo, un pollo, un pavo, una codorniz, un gato, un perro, un ratón, una rata, un conejo o un conejillo de indias, en una realización un mamífero, en otra realización un ser humano.

10 Como se utiliza en el presente documento, el término «población tratada» o «PT» se refiere a todos los sujetos inscritos que tomaron al menos 1 dosis del Compuesto 1. La exposición al fármaco y todos los análisis de seguridad se basan en la población tratada.

15 Como se utiliza en el presente documento, el término «población evaluable a efectos de la eficacia» o «población EE» se refiere a todos los sujetos que cumplieron los criterios de idoneidad, que completaron al menos 1 ciclo del tratamiento con el Compuesto 1, y tenían valores iniciales y al menos una evaluación de la eficacia posterior a las condiciones iniciales. La evaluación de la eficacia se refiere a la evaluación radiológica o clínica de un tipo de tumor dado, o evaluación tumoral mediante otro medio apropiado que se describe en función de criterios de respuesta tumorales relevantes. Específicamente, la evaluación de la eficacia puede incluir evaluaciones tumorales radiológicas válidas para sujetos con CHC. Además, los sujetos deben tomar al menos un 70 % de días asignados del Compuesto 1 durante el Ciclo 1 o tener registros de administraciones en el Ciclo 2 para que se definan como sujetos que han completado al menos 1 ciclo de tratamiento.

20 Como se utiliza en el presente documento, el término «muestra de prueba biológica» se refiere a una muestra que se toma del suero, plasma, sangre, puntos secos de sangre/plasma, hepatocitos, tumor primario o sitios de metástasis de CHC, que incluyen, entre otros, pulmones, ganglios linfáticos, glándulas suprarrenales, huesos, peritoneo, vena porta, cerebro, saliva, tejido parotídeo, etc.

30 Los términos «positivo para VHB» o «infectado por VHB», utilizados indistintamente en el presente documento, se refieren al estado de VHB de pacientes con CHC, el cual se determina mediante un algoritmo para identificar sujetos con CHC que se considera que han sido infectados por VHB. Las variables utilizadas para el algoritmo incluyen, entre otras, las siguientes: antecedentes médicos de VHB, historial de inmunización, tratamiento anterior o actual de VHB, cirrosis atribuida a VHB, pruebas serológicas para antígenos y/o anticuerpos de VHB, carga de VHB y la presencia de ADN de VHB. Los ejemplos no limitantes de tales variables son la presencia del antígeno de superficie de VHB (HbsAg), la presencia de un anticuerpo contra el antígeno de superficie de VHB (anti-HBsAg), la presencia del antígeno nucleocápsido de VHB (HBcAg), la presencia de un anticuerpo contra el antígeno nucleocápsido de VHB (anti-HBcAg), la presencia del antígeno proteico de la envoltura de VHB (HBeAg), la presencia del anticuerpo contra el antígeno proteico de la envoltura de VHB (anti-HBeAg), la presencia del antígeno proteico-x de VHB (HBxAg), la presencia de un anticuerpo contra el antígeno proteico-x de VHB (HBxAg), la presencia del antígeno relacionado con la nucleocápside de VHB (HBcrAg), la presencia de un anticuerpo contra el antígeno relacionado con la nucleocápside de VHB (anti-HBcrAg), la carga vírica de VHB, el uso de medicamentos contra VHB, la presencia de ADN de VHB, la presencia de ARNm de VHB y la presencia de la proteína de VHB. De manera similar, los términos «negativo para VHB» o «no infectado por VHB», utilizados indistintamente en el presente documento, se refieren al estado de VHB de pacientes con CHC, que se considera que no tienen infección por VHB ni antecedentes de esta.

45 Como se utiliza en el presente documento, el término «carcinoma hepatocelular (CHC) caracterizado por la infección por el virus de la hepatitis B (VHB)» se define que es intercambiable con los términos «CHC asociada con la infección por VHB», «CHC relacionado con la infección por VHB», «CHC con antecedentes de infección por VHB», «CHC positivo para VHB», «CHC asociado con VHB», «CHC relacionado con VHB» o «CHC infectado por VHB».

50 El término «probabilidad» por lo general se refiere a un aumento en la probabilidad de un evento. El término «probabilidad» cuando se utiliza en referencia con la eficacia de una respuesta de un paciente con cáncer por lo general contempla una mayor probabilidad de que un cáncer o síndrome tumoral o síntoma de estos se reducirá o disminuirá.

55 El término «predecir» se refiere por lo general a determinar o decir con antelación. Cuando se utiliza para «predecir» la eficacia de un tratamiento de cáncer, por ejemplo, el término «predecir» puede significar que la probabilidad del resultado del tratamiento se puede determinar al principio, antes de que el tratamiento haya comenzado, o antes de que el periodo de tratamiento haya progresado sustancialmente.

60 Los términos «determinada», «medir», «evaluar», «valorar» y «someter a ensayo», como se utiliza en el presente documento, se refieren por lo general a cualquier forma de medida e incluyen la determinación de si un elemento está presente o no. Estos términos incluyen determinaciones cuantitativas y/o cualitativas.

65 En el contexto de CHC, la inhibición se puede evaluar por inhibición de la progresión de la enfermedad, inhibición del crecimiento tumoral, reducción del tumor primario, alivio de síntomas relacionados con el tumor, inhibición de factores secretados por el tumor (tales como, por ejemplo, AFP), aparición retardada de tumores primarios o secundarios, desarrollo ralentizado de tumores primarios o secundarios, disminución de la aparición de tumores primarios o secundarios,

intensidad ralentizada o disminuida de los efectos secundarios de la enfermedad, parada del crecimiento tumoral y regresión de tumores, mayor tiempo hasta la progresión (THP), mayor supervivencia sin progresión (SSP), mayor supervivencia global (SG), entre otros. SG, como se utiliza en el presente documento, se refiere al tiempo desde la aleatorización (por ejemplo, fecha de la primera dosis) hasta el fallecimiento debido a cualquier causa, y se mide en la población de análisis por intención de tratar. THP, como se utiliza en el presente documento se refiere al tiempo desde la aleatorización (por ejemplo, fecha de la primera dosis) hasta la progresión objetiva del tumor; THP no incluye los fallecimientos. Como se utiliza en el presente documento, SSP se refiere al tiempo desde la aleatorización (por ejemplo, fecha de la primera dosis) hasta la progresión objetiva del tumor o fallecimiento. En una realización, las tasas de SSP se computa utilizando las estimaciones de Kaplan-Meier. En una realización, la tasa de supervivencia se define como la proporción estimada de Kaplan-Meier de sujetos que sobreviven 6, 9, 12 meses. Como se utiliza en la presente, tasa de control de la enfermedad (TCE) se refiere al porcentaje de sujetos con respuesta completa (CR) o parcial (RP) o enfermedad estable (EnfE). Como se utiliza en el presente documento, tiempo hasta la respuesta (THR) se refiere al tiempo desde la aleatorización (por ejemplo, fecha de la primera dosis) hasta la primera documentación de respuesta de tipo RP o mejor. Como se utiliza en la presente, duración de la respuesta (DDR) se refiere al tiempo desde el momento en el que se cumplen por primera vez los criterios para RC/RP (la que se registre primero) hasta la primera fecha en la que se documenta de manera objetiva la reaparición o progresión de la enfermedad.

En ciertas realizaciones, el tratamiento de CHC se pueden evaluar mediante el Criterio de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1, por sus siglas en inglés) (véanse Thereasse *et al.*, J. National Cancer Institute, 2000, 92:205-216 y Eisenhauer *et al.*, European J. Cancer, 2009, 45:228-247). Las respuestas globales para todas las posibles combinaciones de respuestas tumorales en lesiones diana y no diana o sin la aparición de nuevas lesiones son de la siguiente manera:

Lesiones diana	Lesiones no diana	Nuevas lesiones	Respuesta global
RC	RC	No	RC
RC	Respuesta incompleta/EnfE	No	RP
RP	Sin EP	No	RP
EnfE	Sin EP	No	EnfE
EP	Cualquiera	Sí o no	EP
Cualquiera	EP	Sí o no	EP
Cualquiera	Cualquiera	Sí	EP
RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; EnfE = enfermedad estable; y EP = enfermedad progresiva.			

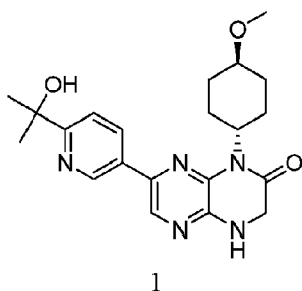
En lo que se refiere a la evaluación de las lesiones diana, la respuesta completa (RC) es la desaparición de todas las lesiones diana, la respuesta parcial (RP) es al menos un 30 % de disminución en la suma del diámetro más largo de las lesiones diana, tomando como referencia la suma del diámetro más largo inicial, enfermedad progresiva (EP) es al menos un 20 % de aumento en la suma del diámetro más largo de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña el diámetro más largo registrada desde que comenzó el tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas, y enfermedad estable (EnfE) significa que no hay ni una reducción suficiente para reunir los requisitos de respuesta parcial ni un aumento suficiente para reunir los requisitos para enfermedad progresiva, tomando como referencia la suma más pequeña del diámetro más largo desde que comenzó el tratamiento.

Con respecto a la evaluación de las lesiones no diana, RC es la desaparición de todas las lesiones no diana y la normalización del nivel del marcador tumoral, respuesta incompleta/EnfE es la persistencia de una o más lesiones no diana y/o el mantenimiento del nivel del marcador tumoral encima de los límites normales, y EP es la aparición de una o más lesiones nuevas y/o progresión inequívoca de lesiones no diana existentes.

En algunas realizaciones, el tratamiento de CHC también se pueden evaluar mediante los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos modificados (mRECIST, por sus siglas en inglés, para CHC) (véase Lencioni *et al.* Semin Liver Dis. feb. 2010;30(1):52-60).

5.2 COMPUESTO 1

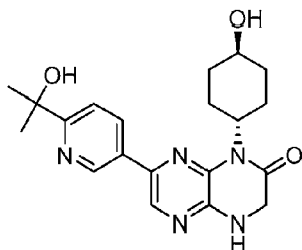
En el presente documento se proporcionan usos para el compuesto que tiene la estructura:



y que tiene el nombre 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, incluidos tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de esta (denominados colectivamente en el presente documento «Compuesto 1»).

El Compuesto 1 se puede preparar utilizando reactivos y métodos conocidos en la técnica, incluidos los métodos proporcionados en la Patente de EE. UU. N.º 8 110 578, presentada el 7 de febrero de 2012; Patente de EE. UU. N.º 8 569 494, presentada el 20 de octubre de 2013; y Patente de EE. UU. N.º 9 359 364, presentada el 7 de junio de 2016.

Tal como se utiliza en el presente documento, «metabolito M1» se refiere al compuesto que tiene la estructura



y que tiene el nombre 1-((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o tautómeros de esta.

Debe tenerse en cuenta que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, se le debe dar más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o porción de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, se debe interpretar que la estructura o porción de la estructura engloba todos sus estereoisómeros.

5.3 MÉTODOS DE USO Y COMPUESTO 1 PARA EL USO EN TALES MÉTODOS

El Compuesto 1 como se proporciona en el presente documento se puede utilizar en todos los métodos proporcionados en el presente documento. En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método para tratar y/o prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB en un paciente, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para tratar y/o prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB en un paciente. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB en un paciente, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB en un paciente. En otras realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB en un paciente, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En ciertas realizaciones, el CHC caracterizado por la infección por VHB no es CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable. Por lo tanto, en algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable en un paciente, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable en un paciente. En otras realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable en un paciente, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable en un paciente.

En ciertas realizaciones, el CHC caracterizado por la infección por VHB es CHC caracterizado por la infección por HVB que no ha sido tratado previamente. Por lo tanto, en algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB que no ha sido tratado previamente en un paciente, que comprende cribar una muestra biológica del paciente en función de la presencia de la infección por VHB y administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB que no ha sido tratado previamente. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB que no ha sido tratado previamente en un paciente, en donde el método comprende cribar una muestra de prueba biológica del paciente en función de la presencia de la infección por VHB, y administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB que no ha sido tratado previamente. En otras realizaciones, el CHC caracterizado por la infección por VHB es CHC caracterizado por la infección por HVB que ha sido tratado previamente. Por lo tanto, en algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB que ha sido tratado previamente en un paciente, que comprende cribar una muestra biológica del paciente en función de la presencia de la infección por VHB y administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB que ha sido tratado previamente. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB que ha sido tratado previamente en un paciente, en donde el método comprende cribar una muestra de prueba biológica del paciente en función de la presencia de la infección por VHB, y administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB que ha sido tratado previamente. En algunas realizaciones, el CHC caracterizado por la infección por VHB ha sido tratado previamente con al menos una terapia. En algunas de tales realizaciones, el CHC caracterizado por la infección por VHB ha sido tratado previamente con al menos sorafenib y/o quimioterapia. En una realización, el CHC caracterizado por la infección por VHB ha sido tratado previamente con una terapia. En otra realización, el CHC caracterizado por la infección por VHB ha sido tratado previamente con dos terapias. En otra realización más, el CHC caracterizado por la infección por VHB ha sido tratado previamente con tres terapias. En otras realizaciones más, el CHC caracterizado por la infección por VHB ha sido tratado previamente con cuatro terapias. En algunas de tales realizaciones, el CHC caracterizado por la infección por VHB es CHC que ha sido tratado previamente, en donde el tratamiento previo comprende sorafenib y/o quimioterapia. En algunas de tales realizaciones, el CHC caracterizado por la infección por VHB es CHC que ha sido tratado previamente, en donde el tratamiento previo comprende al menos sorafenib y/o quimioterapia. En algunas de tales realizaciones, el CHC caracterizado por la infección por VHB es CHC que ha sido tratado previamente, en donde el tratamiento previo comprende sorafenib. En algunas de otras realizaciones de este tipo, el CHC caracterizado por la infección por VHB es CHC que ha sido tratado previamente, en donde el tratamiento previo comprende al menos quimioterapia.

En un aspecto no reivindicado, en el presente documento se proporciona un método para seleccionar un paciente que tiene CHC para el tratamiento con el Compuesto 1 que comprende a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) seleccionar el paciente que tiene CHC para el tratamiento con el Compuesto 1 si se determina que hay infección por VHB en la muestra. En ciertas realizaciones, el método comprende además un paso d) en que se administra una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto, en algunos aspectos no reivindicados, en el presente documento se proporciona un método para seleccionar un paciente que tiene CHC para el tratamiento con el Compuesto 1, que comprende

a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB;

c) seleccionar el paciente que tiene CHC para el tratamiento con el Compuesto 1 si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto, en el presente documento se divulga adicionalmente el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para seleccionar un paciente que tiene CHC para el tratamiento con el Compuesto 1, en donde el método comprende a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) seleccionar el paciente que tiene CHC para el tratamiento con el Compuesto 1 si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB.

En ciertas realizaciones, el CHC es CHC irresecable. En algunos aspectos no reivindicados, en el presente documento se proporciona un método para seleccionar un paciente que tiene CHC irresecable para el tratamiento con el Compuesto 1 que comprende a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) seleccionar el paciente que tiene CHC irresecable para el tratamiento con el Compuesto 1 si se determina que hay infección por VHB en la muestra. En otros aspectos no reivindicados, en el presente documento se proporciona un método para seleccionar un paciente que tiene CHC irresecable para el tratamiento con el Compuesto 1, que comprende

a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB;

c) seleccionar el paciente que tiene CHC irresecable para el tratamiento con el Compuesto 1 si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable. Por lo tanto, en el presente documento se divulga adicionalmente el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para seleccionar un paciente que tiene CHC irresecable para el tratamiento con el Compuesto 1, en donde el método comprende a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) seleccionar el paciente que tiene CHC irresecable para el tratamiento con el Compuesto 1 si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y

d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable.

En otro aspecto más, en el presente documento se proporciona un método para predecir la respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC, comprendiendo el método: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por HVB; c) predecir una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 del paciente con CHC si se determina que hay infección por VHB en la muestra. En ciertas realizaciones, el método comprende además un paso d) en que se administra una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto, en algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para predecir la respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC, comprendiendo el método: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 del paciente con CHC si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto, en el presente documento se proporciona adicionalmente el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para predecir la respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC, en donde el método comprende: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 del paciente con CHC si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB.

En ciertas realizaciones, el CHC es CHC irresecable. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para predecir la respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC irresecable, comprendiendo el método: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por HVB; c) predecir una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 del paciente con CHC irresecable si se determina que hay infección por VHB en la muestra. En otras realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para predecir la respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC irresecable, comprendiendo el método: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 del paciente con CHC irresecable si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC irresecable caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto, en el presente documento se proporciona adicionalmente el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para predecir la respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC irresecable, en donde el método comprende: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 del paciente con CHC irresecable si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC irresecable caracterizado por la infección por VHB.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para predecir la eficacia terapéutica del Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC, comprendiendo el método: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de eficacia terapéutica del Compuesto 1 en el paciente con CHC si se determina que hay infección por VHB en la muestra. En ciertas realizaciones, el método comprende además un paso d) en que se administra una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto, en algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para predecir la eficacia terapéutica del Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC, comprendiendo el método:

a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB;

c) predecir una mayor probabilidad de eficacia terapéutica del Compuesto 1 en el CHC del paciente si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto, en el presente documento se proporciona adicionalmente el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para predecir la eficacia terapéutica del Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC, en donde el método comprende: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de eficacia terapéutica del Compuesto 1 en el paciente con CHC si se determina que

hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB.

En ciertas realizaciones, el CHC es CHC irresecable. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para predecir la eficacia terapéutica del Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC irresecable, comprendiendo el método: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de eficacia terapéutica del Compuesto 1 en el paciente con CHC irresecable si se determina que hay infección por VHB en la muestra. En otras realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para predecir la eficacia terapéutica del Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC irresecable, comprendiendo el método: a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB; c) predecir una mayor probabilidad de eficacia terapéutica del Compuesto 1 en el paciente con CHC irresecable si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC irresecable caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto, en el presente documento se proporciona adicionalmente el Compuesto 1 para su uso en un método de este tipo para predecir la eficacia terapéutica del Compuesto 1 en un paciente que tiene CHC irresecable, en donde el método comprende:

- a) obtener una muestra de prueba biológica del paciente; b) analizar la muestra para detectar la infección por VHB;
- c) predecir una mayor probabilidad de eficacia terapéutica del Compuesto 1 en el CHC irresecable del paciente si se determina que hay infección por VHB en la muestra; y d) administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB irresecable.

En diversos métodos proporcionados en el presente documento, la infección por VHB se determina mediante al menos una de las variables seleccionadas del grupo que consiste en: antecedentes en el paciente de VHB, tratamiento anterior o actual de VHB, cirrosis atribuida a VHB, la presencia de proteínas o antígenos de VHB, la presencia de anticuerpos contra proteínas o antígenos de VHB, la carga vírica de VHB y la presencia de ADN de VHB. En una realización, la infección por VHB se determina mediante los antecedentes del paciente de VHB. En otra realización, la infección por VHB se determina mediante el tratamiento anterior de VHB. En otra realización más, la infección por VHB se determina mediante el tratamiento actual de VHB. En otra realización adicional, la infección por VHB se determina mediante cirrosis atribuida a VHB. En otra realización, la infección por VHB se determina mediante la presencia de proteínas o antígenos de VHB. En otra realización, la infección por VHB se determina mediante la presencia de anticuerpos contra proteínas o antígenos de VHB. En otra realización más, la infección por VHB se determina mediante la carga vírica de VHB. En otra realización más, la infección por VHB se determina mediante la presencia de ADN de VHB. En ciertas realizaciones, la infección por VHB se determina mediante dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o todas las variables seleccionadas del grupo que consiste en: antecedentes en el paciente de VHB, tratamiento anterior de VHB, tratamiento actual de VHB, cirrosis atribuida a VHB, la presencia de proteínas de VHB, la presencia de antígenos de VHB, la presencia de anticuerpos contra proteínas de VHB, la presencia de anticuerpos contra antígenos de VHB, la carga vírica de VHB y la presencia de ADN de VHB.

En otra realización, en varios métodos proporcionados en el presente documento, la infección por VHB se determina mediante al menos una de las variables seleccionadas del grupo que consiste en: la presencia de HBsAg, la presencia de HBcAg, la presencia de HBeAg, la presencia de HBxAg, la presencia de HBcrAg, la presencia de anti-HBsAg, la presencia de anti-HBcAg, la presencia de anti-HBeAg, la presencia de anti-HBxAg, la presencia de anti-HBcrAg, la carga vírica de VHB, el uso de medicamentos de VHB, la presencia de ADN de VHB, la presencia de ARNm de VHB y la presencia de la proteína de VHB. En una realización, la infección por VHB se determina mediante la presencia de HBsAg. En otra realización, la infección por VHB se determina mediante la presencia de HBcAg. En otra realización, la infección por VHB se determina mediante la presencia de HBeAg. En otra realización, la infección por VHB se determina mediante la presencia de HBxAg. En otra realización, la infección por VHB se determina mediante la presencia de HBcrAg. En otra realización más, la infección por VHB se determina mediante la presencia de anti-HBsAg. En otra realización más, la infección por VHB se determina mediante la presencia de anti-HBcAg. En otra realización más, la infección por VHB se determina mediante la presencia de anti-HBeAg. En otra realización más, la infección por VHB se determina mediante la presencia de anti-HBxAg. En otra realización más, la infección por VHB se determina mediante la presencia de anti-HBcrAg. En otra realización adicional, la infección por VHB se determina mediante la carga vírica de VHB. En una realización, la infección por VHB se determina mediante el uso de medicamentos para VHB. En una realización, la infección por VHB se determina mediante la presencia de ADN de VHB. En otra realización, la infección por VHB se determina mediante la presencia de ARNm de VHB. En otra realización más, la infección por VHB se determina mediante la presencia de proteína de VHB. En otra realización, la infección por VHB está relacionada con la ausencia de inmunización. En algunas realizaciones, la infección por VHB se determina mediante dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o todas las variables seleccionadas del grupo que consiste en: la presencia de HBsAg, la presencia de HBcAg, la presencia de HBeAg, la presencia de HBxAg, la presencia de HBcrAg, la presencia de anti-HBsAg, la presencia de anti-HBcAg, la presencia de anti-HBeAg, la presencia de anti-HBxAg, la presencia de anti-HBcrAg, la carga vírica de VHB, el uso de medicamentos de VHB, la presencia de ADN de VHB, la presencia de ARNm de VHB y la presencia de la proteína de VHB.

El ADN de VHB detectado puede ser cualquier fragmento del genoma de VHB, independientemente de si codifica una proteína de VHB o no. El ARNm de VHB detectado puede ser cualquier fragmento del conjunto de ARNm de VHB. La proteína de VHB detectada puede ser cualquier proteína de VHB o fragmentos de esta.

- 5 En algunas realizaciones, el ADN de VHB es el ADN que codifica HBxAg o fragmentos de este. En ciertas realizaciones, el ARNm de VHB es el ARNm de HBxAg o fragmentos de este. En otras realizaciones, la proteína de VHB es HBxAg o fragmentos de esta.
- 10 En algunas realizaciones, el ADN de VHB es el ADN que codifica HBsAg o fragmentos de este. En ciertas realizaciones, el ARNm de VHB es el ARNm de HBsAg o fragmentos de este. En otras realizaciones, la proteína de VHB es HBsAg o fragmentos de esta.
- 15 En algunas realizaciones, el ADN de VHB es el ADN que codifica HBcAg o fragmentos de este. En ciertas realizaciones, el ARNm de VHB es el ARNm de HBcAg o fragmentos de este. En otras realizaciones, la proteína de VHB es HBcAg o fragmentos de esta.
- 20 En algunas realizaciones, el ADN de VHB es el ADN que codifica HBeAg o fragmentos de este. En ciertas realizaciones, el ARNm de VHB es el ARNm de HBeAg o fragmentos de este. En otras realizaciones, la proteína de VHB es HBeAg o fragmentos de esta.
- 25 En algunas realizaciones, el ADN de VHB es el ADN que codifica HBcrAg o fragmentos de este. En ciertas realizaciones, el ARNm de VHB es el ARNm de HBcrAg o fragmentos de este. En otras realizaciones, la proteína de VHB es HBcrAg o fragmentos de esta.
- 30 En varios métodos proporcionados en el presente documento, la infección por VHB se puede detectar en una muestra biológica de un paciente. En algunas realizaciones, la muestra biológica es una muestra de suero, plasma, sangre, puntos secos de sangre/plasma, hepatocitos, tumor primario o sitios de metástasis de CHC, que incluyen, entre otros, pulmones, ganglios linfáticos, glándulas suprarrenales, huesos, peritoneo, vena porta, cerebro, saliva, tejido parotídeo, etc. En algunas realizaciones, la infección por VHB se detecta mediante métodos serológicos. En otras realizaciones, la infección por VHB se detecta mediante métodos moleculares. Los métodos serológicos incluyen, entre otros, ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA), inmunoensayo enzimático quimioluminiscente o inmunoensayo quimioluminiscente (CLEIA o CLIA), fluoroinmunoensayo resuelto en el tiempo (TRFIA), inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscente (CMIA), inmunoensayo electroquimioluminiscente (ECLIA) y ensayo inmunocromatográfico con oro (GICA). Los métodos moleculares incluyen, entre otros, hibridación de ácidos nucleicos, amplificación de ácidos nucleicos (p. ej., PCR, PCR en tiempo real, PCR múltiple y ensayo de ADN ramificado), secuenciación y digestión enzimática de ácidos nucleicos. Tanto los métodos serológicos como moleculares se pueden llevar a cabo en sistemas automáticos (tales como Abbott AxSYM, Roche Elecsys, Abbott Architect, versión 2.0 de CobasAmpliPrep/CobasTaqMan (CAP/CTM)).
- 35 En ciertas realizaciones, los diversos ensayos detectan al menos un biomarcador de VHB seleccionado del grupo que consiste en HBsAg, anti-HBsAg, HBcAg, anti-HBcAg, HBeAg, anti-HBeAg, HBxAg, anti-HBxAg, HBcrAg, y anti-HBcrAg. En una realización, el biomarcador es HBsAg. En otra realización, el biomarcador es anti-HBsAg. En otra realización más, el biomarcador es HBcAg. En otra realización adicional, el biomarcador es anti-HBcAg. En una realización, el biomarcador es HBeAg. En otra realización, el biomarcador es anti-HBeAg. En una realización, el biomarcador es HBxAg. En otra realización adicional, el biomarcador es anti-HBxAg. En otra realización adicional, el biomarcador es HBcrAg. En otra realización, el biomarcador es anti-HBcrAg. En otra realización adicional, los diversos ensayos detectan dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o todos los biomarcadores de VHB seleccionados del grupo que consiste en HBsAg, anti-HBsAg, HBcAg, anti-HBcAg, HBeAg, anti-HBeAg, HBxAg, anti-HBxAg, HBcrAg y anti-HBcrAg.
- 40 En varios métodos proporcionados en el presente documento se administra el Compuesto 1 en combinación con un segundo agente terapéutico al paciente con CHC caracterizado por la infección por VHB. En una realización, el segundo agente terapéutico es sorafenib. En otra realización, el segundo agente terapéutico es 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona (Compuesto 2). En otra realización más, el segundo agente terapéutico es un inhibidor de un punto de control inmunitario (p. ej., inhibidor de CTLA-4, inhibidor de PD-1, inhibidor de PD-L1, inhibidor de PD-L2, inhibidor de LAG-3, inhibidor de TIM3, inhibidor de IDO, agonista de OX40, agonista de GITR, agonista de CD137, agonista de CD40, interleucina-15 humana recombinante). En otra realización adicional, se administra el Compuesto 1 en combinación con un segundo y un tercer agentes terapéuticos al paciente con CHC caracterizado por la infección por VHB. En algunas realizaciones, el segundo y el tercer agentes terapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en sorafenib, Compuesto 2 y un inhibidor de un punto de control inmunitario (p. ej., inhibidor de PD-1). En una realización, el segundo y el tercer agentes terapéuticos son sorafenib y el Compuesto 2. En otra realización, el segundo y el tercer agentes terapéuticos son sorafenib y un inhibidor de un punto de control inmunitario (p. ej., inhibidor de PD-1). En otra realización adicional, el segundo y el tercer agentes terapéuticos son el Compuesto 2 y un inhibidor de un punto de control inmunitario (p. ej., inhibidor de PD-1). En otra realización adicional, el segundo y el tercer agentes terapéuticos son dos inhibidores de puntos de control inmunitario diferentes (p. ej., inhibidor de PD-1 e inhibidor de CTLA-4).
- 50 En una realización, el inhibidor de un punto de control es un inhibidor de CTLA-4. En una realización, el inhibidor de CTLA-4 es un anticuerpo anti-CTLA-4. Los ejemplos de anticuerpos anti-CTLA-4 incluyen, entre otros, los descritos en las
- 55
- 60
- 65

Patentes de EE. UU. N.^{os} 5 811 097; 5 811 097; 5 855 887; 6 051 227; 6 207 157; 6 682 736; 6 984 720; y 7 605 238. En una realización, el anticuerpo anti-CTLA-4 es tremelimumab (también conocido como ticilimumab o CP-675 206). En otra realización, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab (también conocido como MDX-010 o MDX-101). Ipilimumab es un anticuerpo de tipo IgG monoclonal completamente humano que se une a CTLA-4. Ipilimumab se comercializa con el nombre comercial Yervoy[™].

En una realización, el inhibidor de un punto de control es un inhibidor de PD-1/PD-L1. Los ejemplos de inhibidores de PD-1/PD-L1 incluyen, entre otros, los descritos en las Patentes de EE. UU. N.^{os} 7 488 802; 7 943 743; 8 008 449; 8 168 757; 8 217 149, y las Publicaciones de Solicitud de Patente PCT N.^{os} WO2003042402, WO2008156712, WO2010089411, WO2010036959, WO2011066342, WO2011159877, WO2011082400 y WO2011161 699.

En una realización, el inhibidor de un punto de control es un inhibidor de PD-1. En una realización, el inhibidor de PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1. En una realización, el anticuerpo anti-PD-1 es BGB-A317, nivolumab (también conocido como ONO-4538, BMS-936558 o MDX1106) o pembrolizumab (también conocido como MK-3475, SCH 900475 o lambrolizumab). En una realización, el anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 de tipo IgG4 humana, y se comercializa con el nombre comercial Opdivo[™]. En una realización específica, se administra el Compuesto 1 en combinación con nivolumab al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. Por lo tanto, se proporciona un método para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 en combinación con nivolumab a dicho paciente. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 en combinación con nivolumab a dicho paciente. En una realización específica, se administra el Compuesto 1 en combinación con nivolumab al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el CHC ha sido tratado previamente con al menos una terapia. Por lo tanto, se proporciona un método para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB que ha sido tratado previamente con al menos una terapia, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 en combinación con nivolumab a dicho paciente. En una realización de este tipo, la terapia anterior comprende sorafenib o quimioterapia. En una realización de este tipo, la terapia anterior comprende sorafenib y quimioterapia. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB que ha sido tratado previamente, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 en combinación con nivolumab a dicho paciente. En una realización específica, se administra el Compuesto 1 en combinación con nivolumab al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el CHC ha sido tratado previamente con sorafenib. Por lo tanto, se proporciona un método para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB que ha sido tratado previamente con sorafenib, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 en combinación con nivolumab a dicho paciente. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB que ha sido tratado previamente con sorafenib, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 en combinación con nivolumab a dicho paciente. En una realización específica, se administra el Compuesto 1 en combinación con nivolumab al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el CHC ha sido tratado previamente con quimioterapia. Por lo tanto, se proporciona un método para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB que ha sido tratado previamente con quimioterapia, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 en combinación con nivolumab a dicho paciente. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en un método para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB que ha sido tratado previamente con quimioterapia, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 en combinación con nivolumab a dicho paciente.

En otra realización, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. Pembrolizumab es un anticuerpo de tipo IgG4 monoclonal humanizado y se comercializa con el nombre comercial Keytruda[™]. En otra realización más, el anticuerpo anti-PD-1 es CT-011, un anticuerpo humanizado. En otra realización más, el anticuerpo anti-PD-1 es AMP-224, una proteína de fusión. En otra realización, el anticuerpo contra PD-1 es BGB-A317. BGB-A317 es un anticuerpo monoclonal que se ha modificado para eliminar específicamente la capacidad de unión al receptor I de Fc gamma, y que tiene una unión distintiva única a PD-1 con alta afinidad y especificidad por la diana superior.

En una realización, el inhibidor de un punto de control es un inhibidor de PD-L1. En una realización, el inhibidor de PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1. En una realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es MEDI4736 (durvalumab). En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es BMS-936559 (también conocido como MDX-1105-01). En otra realización más, el inhibidor de PD-L1 es atezolizumab (también conocido como MPDL3280A, y Tecentriq[®]).

En una realización, el inhibidor de un punto de control es un inhibidor de PD-L2. En una realización, el inhibidor de PD-L2 es un anticuerpo anti-PD-L2. En una realización, el anticuerpo anti-PD-L2 es rHIgM12B7A.

En una realización, el inhibidor de un punto de control es un inhibidor del gen-3 de activación de linfocitos (LAG-3). En una realización, el inhibidor de LAG-3 es IMP321, una proteína de fusión de tipo Ig soluble (Brignone *et al.*, J. Immunol., 2007, 179, 4202-4211). En otra realización, el inhibidor de LAG-3 es BMS-986016.

En una realización, el inhibidor de un punto de control es un inhibidor de B7. En una realización, el inhibidor de B7 es un inhibidor de B7-H3 o un inhibidor de B7-H4. En una realización, el inhibidor de B7-H3 es MGA271, un anticuerpo anti-B7-H3 (Loo *et al.*, Clin. Cancer Res., 2012, 3834).

5 En una realización, el inhibidor de un punto de control es un inhibidor de TIM3 (dominio de inmunoglobulina de linfocitos T y dominio 3 de mucina) (Fourcade *et al.*, J. Exp. Med., 2010, 207, 2175-86; Sakuishi *et al.*, J. Exp. Med., 2010, 207, 2187-94).

10 En una realización, el inhibidor de un punto de control es un agonista de OX40 (CD134). En una realización, el inhibidor de un punto de control es un anticuerpo anti-OX40. En una realización, el anticuerpo anti-OX40 es anti-OX-40. En otra realización, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI6469.

15 En una realización, el inhibidor de un punto de control es un agonista de GITR. En una realización, el inhibidor de un punto de control es un anticuerpo anti-GITR. En una realización, el anticuerpo anti-GITR es TRX518.

En una realización, el inhibidor de un punto de control es un agonista de CD137. En una realización, el inhibidor de un punto de control es un anticuerpo anti-CD137. En una realización, el anticuerpo anti-CD137 es urelumab. En otra realización, el anticuerpo anti-CD137 es PF-05082566.

20 En una realización, el inhibidor de un punto de control es un agonista de CD40. En una realización, el inhibidor de un punto de control es un anticuerpo anti-CD40. En una realización, el anticuerpo anti-CD40 es CF-870 893.

En una realización, el inhibidor de un punto de control es interleucina-15 humana recombinante (rhIL-15).

25 En una realización, el inhibidor de un punto de control es un inhibidor de IDO. En una realización, el inhibidor de IDO es INCB024360. En otra realización, el inhibidor de IDO es indoximod.

Los ejemplos de tales agentes adicionales incluyen, pero no se limitan a: Abraxane® (partículas de paclitaxel unidas a una proteína para suspensión inyectable (unidas a albúmin)); ace-11; acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amrubicina; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bicelesin; sulfato de bleomicina; brequinar sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carcelesina; cedefingol; celecoxib (inhibidor de COX-2); clorambucilo; ciolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquna; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflomitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluocitabina; fosquidona; fostriecina sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; herceptin; hidroxurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofoquina; ioproplatino; irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; lapatinib; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomina; perfosfamida; pipobromán; pipsulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; romidepsina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; tratamientos con células madre tal como PDA-001; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sodio; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreótida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorrubicina.

Otros ejemplos incluyen, entre otros: 20-epi-1,25 dihidroxitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adocelesin; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogenesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética antidorsalizante 1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina-desaminasa; asulacrina; atamestano; atrinustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatin III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina; derivados beta-lactámicos; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de b-FGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida;

bistrateno A; bicelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartilago; carcelesina; inhibidores de caseína-cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinaxalina sulfonamida; cicaprost; *cis*-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidin 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; citarabina ocfosfato; factor citolítico; citostatina; daclicimab; decitabina; deshiodididemina B; deslorelinea; dexametasona; dexifosfamide; dextrazoxano; dexverapamilo; diaziouona; didemina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenilspiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxiluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselén; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorrubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandronico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilomofosina; ilomastat; imatinib (p. ej., GLEEVEC®); imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor 1 de crecimiento insulínico; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalido F; triacetato de lamelarina-N; lanreótida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinán; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; alfa interferón de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilia; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metaloproteína de la matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A-sk de la pared celular de miobacteria; mopidamol; agente anticanceroso de tipo mostaza; micaperoxido B; extracto de la pared celular de micobacterias; miriaporona; *N*-acetildinalina; benzamidas *N*-sustituidas; nafarelinea; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavin; nafterpin; nartogastim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridronico; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; nitróxido antioxidante; nitulina; oblimersén (GENASENSE®); O⁶-bencilguanina; octeótida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidronico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelitptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato sódico de pentosán; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamide; alcohol perilífico; fenazinicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfomicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidor de proteína-cinasa C; inhibidores de proteína-cinasa C, microalgal; inhibidores de proteína tirosina-fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido-fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina polioxiétileno piridoxilada; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de ras farnesil proteína-transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofirán; sobuzoxana; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiestatina 1; escualamina; estiapiamida; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metoyoduro de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalán sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporquina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinán; hormona estimulante del tiroides; estaño etil etiopurpurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; tricribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina-cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocina; vaporeótida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimálámero de zinostatina.

En una realización, el paciente ha recibido al menos una terapia anterior para CHC. En otra realización, el paciente ha recibido una terapia anterior para CHC. En otra realización más, el paciente ha recibido dos terapias anteriores para CHC. En otra realización adicional, el paciente ha recibido tres terapias anteriores para CHC. En otra realización, el paciente no ha recibido una terapia anterior para CHC. En algunas realizaciones, la terapia anterior es una terapia sistémica (p. ej. tratamiento farmacológico). En otras realizaciones, la terapia anterior es una terapia locorregional (p. ej., radioterapia).

En una realización, en el presente documento se proporcionan métodos para prevenir o retrasar un RECIST (por ejemplo, RECIST 1.1) de EP en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para uso en métodos de este tipo para prevenir o retrasar un RECIST (por ejemplo, RECIST 1.1) de EP en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En una realización,

en el presente documento se proporcionan métodos para prevenir o retrasar un mRECIST para CHC de EP en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para uso en métodos de este tipo para prevenir o retrasar un mRECIST para CHC de EP en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En una realización, la prevención o el retraso de la EP se caracteriza o se logra mediante un cambio en el tamaño global de las lesiones diana, por ejemplo, entre un -30 % y un -20 % en comparación con la situación anterior al tratamiento. En otra realización, el cambio en el tamaño de las lesiones diana es una reducción en el tamaño global de más de un 30 %, por ejemplo, mas de un 50 % de reducción en el tamaño de la lesión diana en comparación con la situación anterior al tratamiento. En otra, la prevención se caracteriza o se logra mediante una reducción en el tamaño o un retraso en la progresión de las lesiones no diana en comparación con la situación anterior al tratamiento. En una realización, la prevención se logra o se caracteriza mediante una reducción en el número de lesiones diana en comparación con la situación anterior al tratamiento. En otra, la prevención se logra o se caracteriza por una reducción en el número o calidad de lesiones no diana en comparación con la situación anterior al tratamiento. En una realización, la prevención se logra o se caracteriza por la ausencia o la desaparición de lesiones diana en comparación con la situación anterior al tratamiento. En otra, la prevención se logra o se caracteriza por la ausencia la desaparición de lesiones no diana en comparación con la situación anterior al tratamiento. En otra realización, la prevención se logra o se caracteriza por la prevención de nuevas lesiones en comparación con la situación anterior al tratamiento. En otra realización más, la prevención se logra o se caracteriza por la prevención de signos o síntomas clínicos de progresión de la enfermedad en comparación con la situación anterior al tratamiento, tal como caquexia relacionada con CHC o mayor dolor.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para disminuir el tamaño de una lesión diana en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB en comparación con la situación anterior al tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para disminuir el tamaño de una lesión diana en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB en comparación con la situación anterior tratamiento.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para disminuir el tamaño de una lesión no diana en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB en comparación con la situación anterior al tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para disminuir el tamaño de una lesión no diana en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB en comparación con la situación anterior al tratamiento.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para conseguir una reducción en el número de lesiones diana en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB en comparación con la situación anterior al tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para conseguir una reducción en el número de lesiones diana en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB en comparación con la situación anterior al tratamiento.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para conseguir una reducción en el número de lesiones no diana en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB en comparación con la situación anterior al tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para uso en métodos de este tipo para conseguir una reducción en el número de lesiones no diana en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB en comparación con la situación anterior al tratamiento.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para conseguir la ausencia de todas las lesiones diana en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para conseguir la ausencia de todas las lesiones diana en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para conseguir la ausencia de todas las lesiones no diana en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para conseguir la ausencia de todas las lesiones no diana en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, comprendiendo los métodos administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado una RC, RP o EnfE, determinado según RECIST (por ejemplo, RECIST 1.1 o mRECIST para CHC). En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde los métodos

comprenden administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado una RC, RP o EnfE, determinado según RECIST (por ejemplo, RECIST 1.1 o mRECIST para CHC).

5 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, comprendiendo los métodos administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado una reducción en el tamaño de una lesión diana, una reducción en el tamaño de una lesión no diana, una reducción en el número de lesiones diana, una reducción en el número de lesiones no diana y/o la ausencia de todas las lesiones diana y/o no diana, en comparación con la situación anterior al tratamiento. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado una reducción en el tamaño de una lesión diana, una reducción en el tamaño de una lesión no diana, una reducción en el número de lesiones diana, una reducción en el número de lesiones no diana y/o la ausencia de todas las lesiones diana y/o no diana, en comparación con la situación anterior al tratamiento.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, comprendiendo los métodos administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado la prevención o retraso de la progresión clínica, tal como caquexia relacionada con CHC o mayor dolor. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado la prevención o retraso de la progresión clínica, tal como caquexia relacionada con CHC o mayor dolor.

En una realización, en el presente documento se proporcionan métodos para mejorar el estado de funcionamiento del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) de un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para mejorar el estado de funcionamiento del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB.

En otra realización, en el presente documento se proporcionan métodos para inducir una respuesta terapéutica evaluada mediante el resultado de tomografía de emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) de un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para inducir una respuesta terapéutica evaluada mediante el resultado de tomografía por emisión de positrones (PET) de un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, comprendiendo los métodos administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado una reducción en la actividad metabólica tumoral, por ejemplo, tal como se mide mediante obtención de imágenes con fluorodesoxiglucosa (FDG)-PET. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado una reducción de la actividad metabólica tumoral, por ejemplo, tal como se mide mediante obtención de imágenes con fluorodesoxiglucosa (FDG)-PET. También se contemplan otros agentes de obtención de imágenes tumorales para PET, tales como colina, fluorocolina (FCH) o fluorotilcolina (FEC).

En otra realización más, en el presente documento se proporcionan métodos para inducir una respuesta terapéutica evaluada mediante el resultado de angiografía de un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para inducir una respuesta terapéutica evaluada mediante el resultado de angiografía de un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, comprendiendo los métodos administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado una reducción de los vasos tumorales tal como se evalúa mediante angiografía. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado una reducción de los vasos tumorales tal como se evalúa mediante angiografía.

En otra realización adicional, en el presente documento se proporcionan métodos para inducir una respuesta terapéutica evaluada mediante el resultado de ecografía de un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por

VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para inducir una respuesta terapéutica evaluada mediante el resultado de ecografía de un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, comprendiendo los métodos administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado una reducción de la masa tumoral tal como se evaluó mediante ecografía. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, comprendiendo los métodos administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado una reducción de la masa tumoral tal como se evalúa mediante ecografía.

En otra realización, en el presente documento se proporcionan métodos para inducir una respuesta terapéutica evaluada mediante el resultado de RMN ponderada por difusión de un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para inducir una respuesta terapéutica evaluada mediante el resultado de RMN ponderada por difusión de un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, comprendiendo los métodos administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado una reducción de las lesiones tumorales tal como se evalúa mediante RMN ponderada por difusión. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado una reducción de las lesiones tumorales tal como se evalúa mediante RMN ponderada por difusión.

En otra realización más, en el presente documento se proporcionan métodos para inducir una respuesta terapéutica evaluada mediante el resultado de obtención de imágenes por radiación acústica de la fuerza del impulso (ARFI, por sus siglas en inglés) de un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para inducir una respuesta terapéutica evaluada mediante el resultado de obtención de imágenes por radiación acústica de la fuerza del impulso (ARFI) de un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, comprendiendo los métodos administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado una reducción de la rigidez tumoral tal como se evalúa mediante obtención de imágenes por ARFI. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado una reducción de la rigidez tumoral tal como se evalúa mediante obtención de imágenes por ARFI.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, comprendiendo los métodos administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado una reducción del nivel de AFP. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, comprendiendo los métodos administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado una reducción del nivel de AFP. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para reducir el nivel de AFP en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para reducir el nivel de AFP en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En algunas realizaciones de este tipo, el nivel de AFP se evalúa en una muestra biológica del paciente, tal como en células sanguíneas circulantes y/o biopsias tumorales. En algunas realizaciones de este tipo, el nivel de AFP se evalúa mediante la comparación del nivel de AFP antes y después de la administración del Compuesto 1. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para medir la reducción del nivel de AFP en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, midiendo el nivel de AFP en el paciente y comparando el nivel de AFP antes y después de la administración del Compuesto 1. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para medir la reducción del nivel de AFP en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, midiendo el nivel de AFP en el paciente y comparando el nivel de AFP antes y después de la administración del Compuesto 1. En algunas realizaciones, la reducción del nivel de AFP se evalúa en células sanguíneas circulantes. En algunas realizaciones, la reducción del nivel de AFP se evalúa en biopsias tumorales. En ciertas realizaciones, el nivel de AFP es el nivel de ARNm de AFP. En otras realizaciones, el nivel de AFP es el nivel de proteína de AFP.

En un aspecto no reivindicado, en el presente documento se proporcionan métodos para inhibir la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para inhibir la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En algunas realizaciones de este tipo, la inhibición de la fosforilación se evalúa en una muestra biológica del paciente, tal como en células sanguíneas circulantes y/o biopsias tumorales. En realizaciones de este tipo, la cantidad de inhibición de la fosforilación se evalúa comparando la cantidad de fosfo-S6RP, 4E-BP1 y/o AKT antes y después de la administración del Compuesto 1. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para medir la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, midiendo la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilados en el paciente, y comparando la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilados antes y después de la administración del Compuesto 1. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para medir la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 o AKT en un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, medir la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilados en el paciente, y comparar la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilados antes y después de la administración del Compuesto 1. En algunas realizaciones, la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT se evalúa en células sanguíneas circulantes. En algunas realizaciones, la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT se evalúa en biopsias tumorales.

En ciertos aspectos no reivindicados, en el presente documento se proporcionan métodos para inhibir la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en una muestra biológica de un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, que comprenden administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB y comparar la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilados en una muestra biológica del paciente obtenida antes y después de la administración del Compuesto 1, en donde menos S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilados en la muestra biológica obtenida después de la administración del Compuesto 1 en relación con la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilados en la muestra biológica obtenida antes de la administración del Compuesto 1 indica inhibición. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para inhibir la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en una muestra biológica de un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 al paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB y comparar la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilados en una muestra biológica del paciente obtenida antes y después de la administración del Compuesto 1, en donde menos S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilados en la muestra biológica obtenida después de la administración del Compuesto 1 en relación con la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilados en la muestra biológica obtenida antes de la administración del Compuesto 1 indica inhibición. En algunas realizaciones, la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT se evalúa en células sanguíneas circulantes. En algunas realizaciones, la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT se evalúa en biopsias tumorales. La inhibición de la fosforilación de S6RP (Ser235/236 y/o Ser240/244), 4E-BP1 (Thr37/46) y/o AKT (Ser473) se puede medir mediante diversa metodología que incluye citometría de flujo, ELISA, inmunohistoquímica (IHC), inmunofluorescencia (IF) utilizando anticuerpos específicos para la fosforilación.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, comprendiendo los métodos administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado en uno o más de inhibición de la progresión de la enfermedad, inhibición del crecimiento tumoral, reducción del tumor primario, alivio de los síntomas relacionados con un tumor, inhibición de factores secretados por un tumor (p. ej., AFP), retraso de la aparición de tumores primarios o secundarios, ralentización del desarrollo de tumores primarios o secundarios, menor aparición de tumores primarios o secundarios, reducción o disminución de la gravedad de los efectos secundarios de la enfermedad, parada del crecimiento tumoral y regresión de los tumores, mayor TTP, mayor PFS y/o mayor SG, entre otros. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para tratar CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el tratamiento da como resultado en uno o más de inhibición de la progresión de la enfermedad, inhibición del crecimiento tumoral, reducción del tumor primario, alivio de los síntomas relacionados con un tumor, inhibición de factores secretados por un tumor (p. ej., AFP), retraso de la aparición de tumores primarios o secundarios, ralentización del desarrollo de tumores primarios o secundarios, menor aparición de tumores primarios o secundarios, reducción o disminución de la gravedad de los efectos secundarios de la enfermedad, parada del crecimiento tumoral y regresión de los tumores, mayor TTP, mayor PFS y/o mayor SG, entre otros.

Adicionalmente, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar pacientes cuyo CHC ha sido tratado previamente, así como aquellos que no han sido tratados previamente. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para tratar pacientes cuyo CHC ha sido tratado previamente, así como aquellos que no han sido tratados previamente. Adicionalmente, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar pacientes que se han sometido a cirugía en un intento de tratar CHC, así como aquellos que no han recibido este tratamiento. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para tratar pacientes que se han sometido a cirugía en un intento de tratar CHC, así como aquellos que no han recibido este tratamiento. Debido a que los pacientes con CHC tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos

variables, el tratamiento dado a un paciente puede variar, dependiendo de su pronóstico. El experto en la técnica será capaz de determinar fácilmente sin demasiada experimentación agentes secundarios específicos (véanse, por ejemplo, las Solicitudes Provisionales de EE. UU. N.ºs 61/980 124 y 61/980 125 y las Publicaciones de Patente de EE. UU. N.ºs 2015/0297590 y 2015/0297605, tipos de cirugía y tipos de tratamientos de referencia no basados en fármacos que pueden usarse de manera eficaz para tratar un paciente individual con CHC.

El Compuesto 1 se puede combinar con radioterapia, quimioembolización, ablación por radiofrecuencia, técnicas térmicas (p. ej., ablación por microondas, ablación por láser y crioablación), técnicas no térmicas (p. ej., electroporación reversible, electroporación irreversible y terapia farmacológica activada por luz) o cirugía. En determinadas realizaciones, el Compuesto 1 se administra a un paciente que se somete a radioterapia, se ha sometido previamente a radioterapia o se someterá a radioterapia. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra a un paciente que se somete a quimioembolización, se ha sometido previamente a quimioembolización o se someterá a quimioembolización. En otras realizaciones, el Compuesto 1 se administra a un paciente que se somete a ablación por radiofrecuencia, se ha sometido previamente a ablación por radiofrecuencia o se someterá a ablación por radiofrecuencia. En otras realizaciones más, el Compuesto 1 se administra a un paciente que se somete a ablación por microondas, se ha sometido previamente a ablación por microondas o se someterá a ablación por microondas. En otras realizaciones adicionales, el Compuesto 1 se administra a un paciente que se somete a ablación por láser, se ha sometido previamente a ablación por láser o se someterá a ablación por láser. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se administra a un paciente que se somete a crioablación, se ha sometido previamente a crioablación o se someterá a crioablación. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra a un paciente que se somete a electroporación reversible, se ha sometido previamente a electroporación reversible o se someterá a electroporación reversible. En otras realizaciones, el Compuesto 1 se administra a un paciente que se somete a electroporación irreversible, se ha sometido previamente a electroporación irreversible o se someterá a electroporación irreversible. En otras realizaciones más, el Compuesto 1 se administra a un paciente que se somete a terapia farmacológica activada por luz, se ha sometido previamente a terapia farmacológica activada por luz o se someterá a terapia farmacológica activada por luz. En otras realizaciones más, el Compuesto 1 se administra a un paciente que se somete a eliminación quirúrgica del tumor, se ha sometido previamente a eliminación quirúrgica del tumor o se someterá a eliminación quirúrgica del tumor.

En el presente documento se divulgan además métodos para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o no deseados asociados con la terapia convencional, incluyendo, pero no limitados a cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. En el presente documento se divulga el Compuesto 1 para su uso en método de este tipo para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o no deseados asociados con la terapia convencional, incluyendo, pero no limitados a cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. El Compuesto 1 y otros principios activos se pueden administrar a un paciente antes, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado con la terapia convencional.

En algunas realizaciones, el CHC es CHC irresecable. En ciertas realizaciones, el CHC es resistente a al menos una terapia anticancerosa. En otras realizaciones, el CHC está en recidiva o es refractario a al menos una terapia anticancerosa. En otras realizaciones más, el CHC es metastásico.

En cada una de las realizaciones proporcionadas en el presente documento, el término «CHC caracterizado por la infección por VHB» es intercambiable con los términos «CHC asociada con la infección por VHB», «CHC relacionado con la infección por VHB», «CHC con antecedentes de infección por VHB», «CHC positivo para VHB», «CHC asociado con VHB», «CHC relacionado con VHB» o «CHC infectado por VHB».

5.4 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Las composiciones como se proporcionan en el presente documento se puede utilizar en todos los métodos proporcionados en el presente documento.

En el presente documento se proporcionan composiciones que comprenden una cantidad eficaz del Compuesto 1 y composiciones que comprenden una cantidad eficaz del Compuesto 1 y portadores o vehículos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son adecuadas para la administración oral, parenteral, mucosa, transdérmica o tópica.

Las composiciones del Compuesto 1 incluyen las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la Patente de EE. UU. N.º 9 403 829, presentada el 2 de agosto de 2016; y la Patente de EE. UU. N.º 9 604 939, presentada el 28 de marzo de 2017.

El Compuesto 1 se puede administrar a un paciente por vía oral o parenteral en la forma convencional de preparados, tales como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvos, trociscos, pastillas, supositorios, inyecciones, suspensiones y jarabes. Se pueden preparar formulaciones adecuadas mediante métodos empleados habitualmente utilizando aditivos convencionales, orgánicos o inorgánicos, tales como un excipiente (p. ej., sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante (p. ej., celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un disgregante (p. ej., almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa poco

5

15

35

55

1200 mg/día, de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 800 mg/día o de aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 800 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización particular, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 0,1 mg/día, 0,5 mg/día, 1 mg/día, 10 mg/día, 15 mg/día, 20 mg/día, 30 mg/día, 40 mg/día, 45 mg/día, 50 mg/día, 60 mg/día, 75 mg/día, 100 mg/día, 125 mg/día, 150 mg/día, 200 mg/día, 250 mg/día, 300 mg/día, 400 mg/día, 600 mg/día o 800 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 0,1 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 0,5 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 1 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 10 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 15 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 20 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de CHC caracterizado por la infección por VHB que comprenden la administración de 30 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para el tratamiento o la prevención de CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el método comprende la administración de 30 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 40 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En otra realización específica, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento con la prevención de CHC caracterizado por la infección por VHB que comprenden la administración de 45 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en métodos de este tipo para el tratamiento o la prevención de CHC caracterizado por la infección por VHB, en donde el método comprende la administración de 45 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 50 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 60 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 75 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 100 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 125 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 150 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 200 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 250 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 300 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 400 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 600 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización específica, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de 800 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En algunas de las realizaciones, los métodos comprenden adicionalmente la administración de 240 mg de nivolumab cada 2 semanas. En algunas de las realizaciones, los métodos comprenden adicionalmente la administración de 480 mg de nivolumab cada 4 semanas.

En otra realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 1 mg y 200 mg, aproximadamente 35 mg y aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 125 mg y aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1000 mg o aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 2000 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre aproximadamente 1 mg y 200 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre aproximadamente 35 mg y aproximadamente 1400 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 1000 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1000 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre aproximadamente aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg del Compuesto 1.

En una realización particular, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden aproximadamente 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg o 800 mg del Compuesto 1.

En otra realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1000 mg o 1400 mg del Compuesto 1. En una realización particular, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden aproximadamente 5 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 45 mg y aproximadamente 50 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 0,1 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 0,25 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 0,5 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 1 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 2,5 mg del Compuesto 1. En otra realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 5 mg del Compuesto 1. En otra realización más, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 10 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 15 mg del Compuesto 1. En otra realización adicional, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 20 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 30 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 35 mg del Compuesto 1. En otra realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 45 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 50 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 60 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 70 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 100 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 125 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 140 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 175 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 200 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 250 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 280 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 350 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 500 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 560 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 700 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 750 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 1000 mg del Compuesto 1. En una realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 1400 mg del Compuesto 1.

El Compuesto 1 se puede administrar una vez al día (CD) o dividir entre múltiples dosis diarias tal como dos veces al día (DVD), tres veces al día (TVD) y cuatro veces al día (CVD). En una realización específica, el Compuesto 1 se administra CD. En otra realización, Compuesto 1 se administra

DVD. En otra realización más, Compuesto 1 se administra

TVD. En otra realización adicional, el Compuesto 1 se administra CVD. Además, la administración puede ser continua (es decir, diaria durante días consecutivos o cada día), intermitente, p. ej., en ciclos (es decir, que incluye días, semanas, o meses de descanso sin fármaco). En una realización preferida, la administración es continua. En otra realización preferida, el Compuesto 1 se administra en ciclos de 28 días. En una realización preferida, el Compuesto 1 se administra de manera continua en una administración diaria en ciclos de 28 días. En una realización preferida, el Compuesto 1 se administra de manera continua en una administración diaria en ciclos de 28 días en una dosis de 30 mg/día. En una realización preferida, el Compuesto 1 se administra de manera continua en una administración diaria en ciclos de 28 días en una dosis de 45 mg/día. En una realización preferida, el Compuesto 1 se administra de manera continua en una administración diaria en ciclos de 28 días en una dosis de 30 mg/día sin periodo de descanso entre cada ciclo de 28 días. En una realización preferida, el Compuesto 1 se administra de manera continua en una administración diaria en ciclos de 28 días en una dosis de 45 mg/día sin periodo de descanso entre cada ciclo de 28 días.

El Compuesto 1 se puede administrar por vía oral razones de comodidad. En una realización, cuando se administra por vía oral, el Compuesto 1 se administra con una comida y agua. En otra realización, el Compuesto 1 se dispersa en agua o zumo (p. ej., zumo de manzana o zumo de naranja) y se administra por vía oral en forma de una suspensión. En otra realización, cuando se administra por vía oral, el Compuesto 1 se administra en ayunas. Preferentemente, el Compuesto 1 se administra por vía oral. En una realización preferida, el Compuesto 1 se administra por vía oral en una dosis de 30

- mg/día. En otra realización preferida, el Compuesto 1 se administra por vía oral en una dosis de 45 mg/día. En una realización preferida, el Compuesto 1 se administra de manera continua en una administración diaria oral en ciclos de 28 días en una dosis de 30 mg/día. En otra realización preferida, el Compuesto 1 se administra de manera continua en una administración diaria oral en ciclos de 28 días en una dosis de 45 mg/día. En una realización preferida, el Compuesto 1 se administra de manera continua en una administración diaria oral en ciclos de 28 días en una dosis de 30 mg/día sin periodo de descanso entre cada ciclo de 28 días. En otra realización preferida, el Compuesto 1 se administra de manera continua en una administración diaria oral en ciclos de 28 días en una dosis de 45 mg/día sin periodo de descanso entre cada ciclo de 28 días.
- El Compuesto 1 también se puede administrar por vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, percutánea, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, mucosa, por inhalación o por vía tópica en los oídos, la nariz, los ojos o la piel. El modo de administración se deja a discreción del facultativo sanitario y puede depender en parte del sitio de la afección médica.
- En una realización, en el presente documento se proporcionan cápsulas que contienen el Compuesto 1 sin un portador, excipiente o vehículo adicional.
- En otra realización, en el presente documento se proporcionan composiciones se comprenden una cantidad eficaz del Compuesto 1 y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente o una mezcla de estos. En una realización, la composición es una composición farmacéutica.
- Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones y similares. Las composiciones se pueden formular para que contengan una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de administración, que puede ser un solo comprimido o cápsula o un volumen conveniente de un líquido. En una realización, las soluciones se preparan a partir de sales hidrosolubles tales como la sal de tipo clorhidrato. En general, todas las composiciones se preparan de acuerdo con métodos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas se pueden preparar mezclando el Compuesto 1 con un portador o diluyente adecuado y llenando las cápsulas con la cantidad adecuada de la mezcla. Los portadores y diluyentes habituales incluyen, entre otros, sustancias inertes en polvo tales como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares, tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de cereales y polvos comestibles similares.
- Los comprimidos se pueden preparar por compresión directa, por granulación en húmedo o por granulación en seco. Sus formulaciones incorporan habitualmente diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo también son útiles. En una realización, la composición farmacéutica está exenta de lactosa. Los aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares, tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son convenientes las gomas naturales y sintéticas, que incluyen goma arábiga, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. El polietilenglicol, etilcelulosa y ceras también pueden servir como aglutinantes.
- Puede ser necesario un lubricante en la formulación de un comprimido para evitar que el comprimido y los punzones se peguen en el troquel. El lubricante se puede elegir entre sólidos resbaladizos, tales como talco, estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los disgregantes de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper el comprimido y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más particularmente, se pueden utilizar almidones de maíz y patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, por ejemplo, así como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos se pueden recubrir con azúcar como saborizante y sellador, o con agentes protectores que forman películas para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones también se pueden formular como comprimidos masticables, por ejemplo, utilizando sustancias tales como manitol en la formulación.
- Cuando se desee administrar el Compuesto 1 en forma de un supositorio, se pueden utilizar bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, que se puede modificar mediante la adición de ceras para elevar ligeramente su punto de fusión. Las bases para supositorios miscibles con agua que comprenden, en particular, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares tienen un amplio uso.
- El efecto del Compuesto 1 se puede retrasar o prolongar mediante una formulación adecuada. Por ejemplo, se puede preparar una microesfera de disolución lenta del Compuesto 1 e incorporarlo en un comprimido o cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica también incluye hacer microesferas de varias velocidades de disolución diferentes y llenar las cápsulas con una mezcla de las microesferas. Los comprimidos o cápsulas se pueden recubrir con una película que resista la disolución durante un periodo de tiempo predecible. Incluso los preparados parenterales pueden hacerse de acción prolongada, disolviendo o suspendiendo el Compuesto 1 en vehículos oleosos o emulsionados que le permitan dispersarse lentamente en el suero.

5.5 KITS

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan kits que comprenden el Compuesto 1. En realizaciones particulares, en el presente documento se proporcionan kits que comprenden una forma farmacéutica unitaria que comprende el Compuesto 1 en un recipiente sellado, en donde la forma farmacéutica unitaria comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del Compuesto 1. En realizaciones particulares, en el presente documento se proporcionan kits que comprenden una forma farmacéutica unitaria que comprende el Compuesto 1 en un recipiente sellado, en donde la forma farmacéutica unitaria comprende de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg del Compuesto 1.

En otras realizaciones, en el presente documento se proporcionan kits que comprenden el Compuesto 1 y medios para monitorizar la respuesta del paciente a la administración del Compuesto 1. En ciertas realizaciones, el paciente tiene CHC caracterizado por la infección por VHB. En realizaciones particulares, la respuesta del paciente medida es la inhibición de la progresión de la enfermedad, inhibición del crecimiento tumoral, reducción de tumor(es) primario(s) y/o secundario(s), alivio de los síntomas relacionados con un tumor, mejora en la calidad de vida, inhibición de factores secretados por un tumor (p. ej., AFP), aparición tardía de tumor(es) primario(s) y/o secundario(s), desarrollo lento de tumor(es) primario(s) y/o secundario(s), disminución de la aparición de tumor(es) primario(s) y/o secundario(s), ralentización o disminución de la gravedad de efectos secundarios de una enfermedad, parada del crecimiento tumoral y/o regresión de tumores.

En otras realizaciones, en el presente documento se proporcionan kits que comprenden el Compuesto 1 y medios para monitorizar la respuesta del paciente a la administración del Compuesto 1, en donde dicha respuesta es RECIST (por ejemplo, RECIST 1.1 o mRECIST para CHC) o ECOG.

En otras realizaciones, en el presente documento se proporcionan kits que comprenden el Compuesto 1 y medios para medir la cantidad de inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en un paciente. En ciertas realizaciones, los kits comprenden medios para medir la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en células sanguíneas circulantes y/o biopsias tumorales de un paciente. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan kits que comprenden el Compuesto 1 y medios para medir la cantidad de inhibición de la fosforilación evaluada comparando la cantidad de fosfo-S6RP, 4E-BP1 y/o AKT antes, durante y/o después de la administración del Compuesto 1. En ciertas realizaciones, el paciente tiene CHC caracterizado por la infección por VHB.

La inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT se puede medir en sangre, piel, tumor y/o células tumorales circulantes (CTC) en sangre con diversa metodología que incluye citometría de flujo, ELISA, IHC que utiliza anticuerpos específicos para la fosforilación.

En ciertas realizaciones, los kits proporcionados en el presente documento comprenden una cantidad del Compuesto 1 eficaz para tratar o prevenir CHC caracterizado por la infección por VHB.

En ciertas realizaciones, los kits proporcionados en el presente documento comprenden además instrucciones de uso, tales como para administrar el Compuesto 1 y/o monitorizar la respuesta del paciente a la administración del Compuesto 1.

6. EJEMPLOS

6.1 ESTUDIO CLÍNICO 1

Un estudio de fase 1/2 multicéntrico, abierto, de determinación de la dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad, PK y eficacia preliminar del Compuesto 1 administrado por vía oral a sujetos con un estudio de fase 1/2, multicéntrico, abierto, de determinación de la dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad, PK y eficacia preliminar del Compuesto 1 administrado por vía oral a sujetos con un estudio de fase 1/2, multicéntrico, abierto, de determinación de la dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad, PK y eficacia preliminar del Compuesto 1 administrado por vía oral a sujetos con un estudio de fase 1/2, multicéntrico, abierto, de determinación de la dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad, PK y eficacia preliminar del Compuesto 1 administrado por vía oral a sujetos con CHC.

El estudio se diseñó como un ensayo de fase 1/2 que consiste en dos partes: aumento de la dosis (Parte A) y expansión de la dosis (Parte B).

La parte A es un estudio abierto, de aumento de la dosis de sujetos con diversas neoplasias malignas hemáticas o sólidas. Los objetivos primarios fueron determinar la dosis máxima tolerada (DMT) y la PK preliminar del Compuesto 1. Se determinó que la DMT del Compuesto 1 era de 45 mg/día, y se determinó que la dosis no tolerada (DNT) era de 60 mg/día. Los datos PK y PD respaldaron una administración de una vez al día del Compuesto 1.

La Parte B, la fase de búsqueda de eficacia preliminar, fue un estudio de expansión de la dosis, abierto en el que participaron sujetos con CHC.

Los objetivos primarios de la Parte B fueron (a) determinar la seguridad y tolerabilidad del Compuesto 1 cuando se administra por vía oral y (b) determinar la PK preliminar del Compuesto 1 tras la administración por vía oral tanto única como múltiple del Compuesto 1.

Los objetivos secundarios de la Parte B fueron: (a) proporcionar información sobre la eficacia preliminar del Compuesto 1; (b) caracterizar la PK de M1 (el metabolito del Compuesto 1) tras la administración oral del Compuesto 1; (c) caracterizar la PK del Compuesto 1 y M1 en sujetos con CHC; y (d) evaluar el grado de inhibición de la fosforilación de S6RP y/o 4E-BP1 para la actividad de mTORC1 y AKT y/u otros biomarcadores relevantes para la actividad de mTORC2 en muestras de sangre periférica y biopsias tumorales tras el tratamiento con el Compuesto 1.

Los sujetos recibieron la administración a diario continua del Compuesto 1 en ciclos de 28 días (FIG. 1). La terapia se interrumpió si hubo evidencia de progresión de la enfermedad, pero los sujetos siguieron recibiendo el Compuesto 1 mientras el investigador consideró que los sujetos obtenían beneficio del tratamiento. La terapia se interrumpió si hubo una toxicidad inaceptable o si el sujeto decidió retirarse del estudio. Se contactó a los sujetos 28 días después de la última dosis del fármaco del estudio para evaluar el estado de eventos adversos (EA) y para determinar si se había producido cualquier evento nuevo o el fallecimiento. Además de los sujetos que habían muerto durante el estudio, aproximadamente 28 sujetos accedieron a un seguimiento cada 2 meses (± 1 semana) después de completar la fase de tratamiento con el fin de determinar su fecha de fallecimiento y completar un análisis de la supervivencia global.

Los criterios de inclusión para la selección de la población de estudio incluyen: (1) entender y firmar voluntariamente un documento de consentimiento informado antes de llevar a cabo cualquier evaluación/procedimiento relacionados con el estudio; (2) hombres y mujeres, ≥ 18 años de edad, con CHC irresecable avanzado, confirmado citológicamente o histológicamente incluidos sujetos que han experimentado progresión durante la terapia anticancerosa de referencia (o que no han sido capaces de tolerarla) o para los que no existe una terapia anticancerosa de referencia; (3) estado funcional de ECOG de 0 o 1; (4) los sujetos deben haber tenido los siguientes valores de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$, hemoglobina ≥ 9 g/dL, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, potasio dentro de los límites normales o corregible con suplementos, aspartato-aminotransferasa (AST) y alanina-aminotransferasa (ALT) $\leq 2,5 \times$ límite superior de la normalidad (LSN) o $5,0 \times$ LSN, bilirrubina sérica $\leq 1,5 \times$ LSN o $\leq 2 \times$ LSN, creatinina sérica $\leq 1,5 \times$ LSN o depuración en 24 horas ≥ 50 mL/min, prueba de embarazo en orina o suero negativa en las 48 horas anteriores al comienzo del tratamiento de estudio en mujeres en edad fértil; (5) capacidad de cumplir con la programación de visitas del estudio y otros requisitos del protocolo; (6) retirada de tejido tumoral de archivo fijado en formalina, incluido en parafina, ya sea en bloques tumorales o especímenes en cortes/montados para un ensayo de mutaciones génicas y/o biomarcadores de IHC. Solo en circunstancias excepcionales el patrocinador concedió una dispensa. (7) cribado satisfactorio de la biopsia en función de un ensayo de mutaciones génicas y/o biomarcadores de IHC para tumores accesibles; (8) CHC confirmada histológicamente con enfermedad medible. Los siguientes criterios son una adición, o reemplazan, a los criterios anteriores cuando proceda: recuento de plaquetas $\geq 60 \times 10^9/L$ si estuvo presente hipertensión portal, puntuación de Child-Pugh < 7 (es decir, función hepática de Clase A o mejor), al menos 4 semanas desde la última dosis de α -interferón y/o ribavirina, al menos 4 semanas desde una inyección percutánea anterior de etanol, ablación por radiofrecuencia, embolización transarterial o crioterapia con documentación de enfermedad progresiva o recurrente.

Los criterios de exclusión para la selección de la población de estudio incluyen: (1) metástasis sintomáticas en el sistema nervioso central. Se admitieron sujetos con metástasis en el cerebro que han sido tratados previamente y habían estado estables durante 6 semanas. (2) Pancreatitis aguda o crónica conocida; (3) sujetos con cualquier neuropatía periférica $\geq$ Grado 2 del Criterio Terminológico Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés); (4) sujetos con diarrea persistente o malabsorción de Grado ≥ 2 a pesar del tratamiento médico; (5) función cardíaca alterada o cardiopatías clínicamente significativas, incluidas cualquiera de las siguientes: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 45 % determinada mediante ventriculografía nuclear (MUGA, por sus siglas en inglés) o ecocardiografía, bloqueo de la rama izquierda del haz de His completo, o bifascicular, síndrome de QT largo, fibrilación arterial o arritmias ventriculares de trascendencia clínica o persistentes, intervalo QT con corrección de Fridericia (QTcF, por sus siglas en inglés) > 460 ms en el cribado ECG (media de registros triplicados), angina de pecho inestable o infarto de miocardio ≤ 3 meses antes de comenzar con el Compuesto 1, otra cardiopatía clínicamente significativa tal como insuficiencia cardíaca congestiva que requiere tratamiento o hipertensión descontrolada (presión arterial $\geq 160/95$ mmHg); (6) sujetos con diabetes en tratamiento activo o sujetos con cualquiera de los siguientes: glucosa sanguínea en ayunas ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L), o hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 6,5$ %; (7) otras afecciones médicas simultáneas descontroladas y/o graves concurrentes (p. ej., infección activa o descontrolada) que podrían haber causado riesgos de seguridad inaceptables o comprometer el cumplimiento del protocolo; (8) tratamientos dirigidos al cáncer sistémicos anteriores o modalidades de investigación ≤ 5 semividas o 4 semanas, lo que sea más corto, antes del comienzo con el fármaco de estudio o que no se han recuperado de los efectos secundarios de tal terapia. Los sujetos se deben haber recuperado de cualquier efecto de una radioterapia reciente que pueda haber causado confusión en la evaluación de la seguridad del fármaco del estudio. (9) Sujetos que se han sometido a cirugía mayor ≤ 2 semanas antes de comenzar con el fármaco de estudio o que no se han recuperado de los efectos secundarios de dicha terapia; (10) mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Adultos en edad fértil que no emplean 2 formas de control de la natalidad: (a) las mujeres en edad fértil deben haber accedido a utilizar 2 formas adecuadas de métodos anticonceptivos simultáneamente (uno debe ser no hormonal) desde el momento en que dan el consentimiento informado hasta 28 días después de la última dosis del Compuesto 1. Mujeres en edad fértil, definidas como mujeres sexualmente adultas que no se han sometido a histerectomía u ooforectomía bilateral, o que no han estado de manera natural en estado posmenopáusico (es decir, que

no han tenido menstruaciones en absoluto) durante al menos 24 meses consecutivos. (b) los hombres con parejas que eran mujeres en edad fértil deben haber accedido a que ellos o sus parejas utilicen al menos 2 métodos anticonceptivos eficaces (incluido 1 método de barrera) cuando participen en actividad sexual reproductiva durante el estudio, y deben evitar concebir durante 28 días después de la última dosis del Compuesto 1. (11) Sujetos con infección conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana; (12) cualquier afección médica significativa, anomalía de laboratorio o dolencia psiquiátrica que podría haber impedido que el sujeto participara en el estudio; (13) cualquier afección incluida la presencia de anomalías de laboratorio, que coloque al sujeto en un riesgo inaceptable si él/ella participara en el estudio; (14) cualquier afección que provoque confusión en la capacidad de interpretar los datos del estudio; (15) segunda neoplasia maligna activa concurrente para la cual el sujeto está recibiendo terapia, excluidos el cáncer de piel no melanomatoso o carcinoma *in situ* del cuello uterino.

El Compuesto 1 se suministró en tres cantidades, 2,5 mg, 10 mg y 20 mg, que contenían solo el principio activo farmacéutico en cápsulas de gelatina de color marrón rojizo con Número de tamaño 1 para administración oral. No se utilizaron otros excipientes.

Estado de VHB de los pacientes con CHC

Se desarrolló un algoritmo para identificar los sujetos de estudio con CHC de los que se consideró que tenían VHB crónico o antecedentes de este. Las variables en la base de datos de ensayos clínicos utilizadas para el algoritmo incluyeron las siguientes: antecedentes de VHB, tratamiento anterior o actual de VHB, cirrosis atribuida a VHB y serología de hepatitis (Tabla 1). Una revisión utilizando el algoritmo identificó 12 sujetos como positivos para VHB.

Tabla 1. Determinación del estado de VHB de los sujetos utilizando el algoritmo

Serología ^a				Medicamentos para VHB	Determinación del estado de VHB final
HBsAg	Anti-HBsAg	Anti-HBcAg	Carga de VHB		
				+	Positivo
			>20 UI/mL		Positivo
+		+	+		Positivo
+		+			Positivo
+			+		Positivo
+					Positivo
+	+	+	+		Positivo
+	+	+			Positivo
		+	+		Positivo
	+				Negativo
		+			Negativo
Anti-HBc = anticuerpo contra el antígeno nucleocapsídico de la hepatitis B; Anti-HBs = anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B; HBsAG = antígeno de superficie de la hepatitis B; HBV = virus de la hepatitis B.					
a : "+" = Serología positiva para HBsAG, antiHBs, antiHBc, o carga vírica de VHB en el cribado o el Día 1 del Ciclo 1.					

De acuerdo con el protocolo original de la Parte B, 25 pacientes con CHC comenzaron el tratamiento con 45 mg/día del Compuesto 1. Después de la Modificación 9 del protocolo, 28 nuevos sujetos con CHC en una cohorte adicional comenzaron a recibir 30 mg/día. La idoneidad de la dosis de 30 mg/día está respaldada por los datos PK y PD de la Parte A. El Compuesto 1 se administró por vía oral, en una programación de una vez al día ininterrumpida sin periodo de descanso entre cada ciclo de 28 días. Los sujetos siguieron recibiendo el Compuesto 1 mientras obtuvieron beneficio del tratamiento según el criterio del investigador. Las características de los pacientes con CHC se muestran en la FIG. 2.

Análisis PK

Se determinaron los perfiles PK del Compuesto 1 y su metabolito M1 a partir de tomas de sangre y orina durante el primer ciclo de tratamiento. Se midieron el Compuesto 1 y M1 en plasma y orina utilizando métodos validados de cromatografía de líquidos quiral-espectrometría de masas. El límite inferior de cuantificación (LIDC) en plasma fue de 1,00 o 2,00 ng/mL para el Compuesto 1 y 10,0 ng/mL para M1. El LIDC en orina fue de 5,00 ng/mL para el Compuesto 1 y 20 ng/mL para M1.

Se evaluaron los siguientes parámetros PK generales:

- 5
 - ABC_{∞} : área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo después de una dosis del Compuesto 1
 -
- 10
 - ABC_t : área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el momento 0 hasta la última concentración medible en el tiempo t
 -
- 15
 - ABC_{τ} : área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el momento 0 hasta τ , donde τ es el intervalo de administración
 -
- 20
 - $ABC_{\%extrap}$: porcentajes de ABC_{∞} debido a la extrapolación desde el último tiempo cuantificable hasta el infinito
 -
- 25
 - C_{max} : pico (máximo) de concentración plasmática
 -
- 30
 - T_{max} : tiempo hasta el pico (máximo) de concentración plasmática
 -
- 35
 - CL/F : depuración corporal total
 -
- 40
 - CL_{ss}/F : depuración corporal total en el estado estacionario
 -
- 45
 - V_z/F : volumen de distribución aparente
 -
- 50
 - $Rac (ABC_{\tau})$: cociente de acumulación basado en ABC_{τ}
 -
- 55
 - T_{ultima} : tiempo de la última concentración medible
 -
- 60
 - C_{ultima} : última concentración medible
 -
- 65
 - λ_z : constante de velocidad de eliminación terminal (primer orden)
 -
- λ_z inferior: límite de tiempo (h) inferior incluido en el cálculo de λ_z
 -
- $\lambda_z N$: número de puntos de datos utilizados en el cálculo de λ_z
 -
- λ_z superior: límite de tiempo (h) superior incluido en el cálculo de λ_z

-
- HL λ_2 : semivida terminal
-

Las **FIGS. 3A** y **3B** muestran la concentración plasmática del Compuesto 1 (**FIG. 3A**) y su metabolito M1 (**FIG. 3B**) en pacientes con CHC infectados por HBV (n=12) y pacientes con CHC no infectados por HBV (n=39). En la **FIG. 3A**, la superposición de los datos de exposición para pacientes con CHC infectados por VHB y pacientes con CHC no infectados por VHB indica que la exposición al Compuesto 1 en pacientes con CHC infectados por VHB es comparable a la exposición observada en pacientes con CHC no infectados por VHB. Se muestran resultados similares para la exposición a M1 en la **FIG. 3B**.

Situación de los sujetos para los Pacientes con CHC

Todos los sujetos inscritos en la Parte B se incluyeron en el análisis de la situación de los sujetos. Las razones para interrumpir el estudio que incluyen las siguientes categorías: efectos adversos, progresión de la enfermedad, retirada del consentimiento, fallecimiento, pérdida durante el seguimiento, violación del protocolo y otras.

En la **FIG. 4** se muestra la información sobre la situación de los pacientes con CHC según el estado de VHB en la PT. De los 25 pacientes con CHC inscritos para el tratamiento con 45 mg/día del Compuesto 1, se determinó que 17 tenían EE. De los 28 pacientes con CHC inscritos para el tratamiento con 30 mg/día del Compuesto 1, se determinó que 24 tenían EE. Por lo tanto, del total de 53 pacientes con CHC, se pudo evaluar la eficacia en 41 pacientes después de 13 retiradas antes de la primera reestadificación válida. De los 53 pacientes con CHC totales, se determinó que 12 estaban infectados por VHB y 41 no estaban infectados por VHB.

Análisis de la eficacia

Todos los análisis de la eficacia se basaron tanto en la población PT como en la EE. Se evaluó la eficacia en los sujetos durante los Ciclos 2, 4 y 6, y cada 3 meses después del Ciclo 6. La variable de eficacia primaria fue la tasa de respuesta. Los criterios de valoración de la eficacia para CHC maduraron una vez que todos los sujetos inscritos se habían retirado del estudio.

La respuesta tumoral para CHC se basó en la evaluación global del investigador con RECIST. Se determinó la tasa de respuesta mediante la mejor respuesta global o RC o RP. La tasa de control de la enfermedad (TCE) incluyó RC, RP y EnfE.

La SG se definió como el tiempo desde la primera dosis hasta el fallecimiento. Se incluyeron todos los fallecimientos, independientemente de la causa del fallecimiento. Los sujetos que no habían fallecido fueron objeto de censura estadística en la última fecha de contacto en la que hubo constancia de que el sujeto estaba vivo o en la fecha de corte clínica, la que ocurriera antes.

Se calculó la mediana de los tiempos de SG utilizando el método de Kaplan-Meier y se presentaron los correspondientes IC de un 95 %. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se presentan en las **FIG. 5A** y **5B**.

La mediana de la SG para la cohorte de CHC fue de 6,9 meses (**FIG. 5A**), y la mediana de la SSP fue de 16 semanas (**FIG. 6A**). Aunque no fue estadísticamente significativa, se observó una tendencia hacia una mayor SG en pacientes con CHC infectados por VHB frente a pacientes con CHC no infectados por VHB. Por ejemplo, la mediana de la SG para los pacientes con CHC infectados por VHB fue de 12,07 meses, mientras que la mediana de la SG para los pacientes con CHC no infectados por VHB fue de 5,16 meses ($p = 0,19$) (**FIG. 5B** y **8**). Las respuestas radiográficas de las lesiones diana se resumen en un gráfico en cascada (**FIG. 7**). Cinco sujetos tuvieron >30 % de regresión de la lesión tumoral diana con las mejores respuestas globales según RECIST 1.1 de 3 RP, 1 EnfE y 1 EP. De estos 5 sujetos, los 3 sujetos con RP fueron positivos para VHB, el sujeto con EnfE fue negativo para VHB y el sujeto con EP fue negativo para VHB. Además, la tasa de control de la enfermedad (TCE) para todos los sujetos fue de un 54,7 % (IC de un 95 %: 40,4 %, 68,4 %). Según el estado de VHB, la TCE fue de un 91,7 % (IC de un 95 %: 61,5 %, 99,8 %) para sujetos que fueron positivos para VHB y un 43,9 % (IC de un 95 %: 28,5 %, 60,3 %) para aquellos que fueron negativos para VHB ($p = 0,0066$) (**FIG. 8**).

La tasa de reducción del volumen del tumor diana (es decir, lesiones que reducen el tamaño respecto al momento de cribado) para todos los sujetos fue de un 45,3 % (IC de un 95 %: 31,6 %, 59,6 %). Según el estado de VHB, la tasa de reducción del volumen del tumor diana fue de un 66,7 % (IC de un 95 %: 34,9 %, 90,1 %) para sujetos que fueron positivos para VHB y un 39,0 % (IC de un 95 %: 24,2 %, 55,5 %) para aquellos que fueron negativos para VHB (datos que no se muestran).

En la **FIG. 9** se muestran ejemplos ilustrativos de mejora radiográfica en dos pacientes tratados con el Compuesto 1. El Paciente A muestra regresión de las metástasis intratorácicas en la primera reestadificación en el tratamiento en

comparación con la situación inicial. El Paciente B muestra regresión del tumor intrahepático en la primera reestadificación en el tratamiento en comparación con la situación inicial.

Evaluación de AFP y carga vírica de VHB para pacientes con CHC

Para los sujetos con CHC, la AFP y la carga vírica de VHB iniciales y el cambio desde la situación inicial (solo para sujetos positivos para HBsAg) se resumen con parámetros estadísticos descriptivos. Además, se llevó a cabo la prueba del orden con signo de Wilcoxon para analizar el cambio desde la situación inicial en AFP en visitas programadas seleccionadas. Se proporcionaron los valores de *p* de tales pruebas. Se analizó similarmente el cambio desde la situación inicial en la carga vírica de VHB. El porcentaje de sujetos con un descenso >50 % desde la situación inicial en AFP se resumió para la PT.

Los ejemplos de reducción de AFP en dos pacientes positivos para VHB que fueron tratados con el Compuesto 1 y mostraron RP se muestran en la **FIG. 10**. Ambos pacientes muestran una reducción marcada, clínicamente significativa temprana, de AFP en el tratamiento en comparación con los niveles elevados iniciales.

Análisis Para PT con CHC, la tasa de respuesta global (TRG) fue de un 5,7 %. Ningún sujeto experimentó una RC. Aunque modesta, la tasa de respuesta objetiva es comparable a la que se comunica para sorafenib, un compuesto aprobado para el tratamiento de CHC avanzado (Llovet *et al.*, N Engl J Med, 2008, 359:78-90). Un total de 49,1 % de sujetos mostraron la mejor respuesta de EnfE, y dieron lugar a un TCE de un 54,7 %. Respecto a la situación anterior al tratamiento, un 45,3 % de los sujetos mostraron regresión de las lesiones diana. Para la población EE, considerada también un importante subgrupo para evaluar la respuesta tumoral en estudios de fase temprana, la TRG fue de un 7,3 %, la TCE fue de un 68,3 % y la tasa de regresión tumoral respecto a la situación anterior al tratamiento fue de un 56,1 %. Para los 3 sujetos que alcanzaron RP, la mediana de la duración de la respuesta (DDR) fue de 124,0 días. Para los 26 sujetos con la mejor respuesta de EnfE, la mediana de la duración de EnfE fue de 112,0 días. Para la PT, la mediana de la SSP fue de 3,7 meses y la mediana de la SG fue de 30,0 semanas; los desenlaces de la población EE fueron muy similares.

Aunque no siempre estadísticamente significativos, todos los desenlaces de la respuesta fueron numéricamente más favorables en el subconjunto de sujetos con CHC que fueron positivos para VHB en comparación con aquellos con otros factores de riesgo (virus de la hepatitis C o no infecciosos). Los 3 sujetos que alcanzaron RP fueron positivos para VHB, lo que generó una TRG de un 25 % en comparación con un 0 % en los subgrupos negativos para VHB. La TCE fue de un 91,7 % frente a un 43,9 %, la tasa de regresión tumoral respecto a la situación inicial fue de un 66,7 % frente a un 39,0 %, la mediana de la SSP fue de 14,8 frente a 14,4 semanas y la mediana de la SG fue de 52,4 frente a 22,4 semanas. Estas diferencias no pudieron explicarse completamente por desequilibrios de las características iniciales de la enfermedad aunque los sujetos positivos para VHB fueron más jóvenes, hombres y principalmente asiáticos.

Conclusión. El tratamiento con el Compuesto 1 mostró una evidencia preliminar alentadora de actividad antitumoral en sujetos con CHC. Esto fue especialmente cierto para el subconjunto de sujetos con CHC considerados positivos para VHB. El Compuesto 1 fue bien tolerado en estos sujetos, con un perfil de efectos secundarios comparable al de otros fármacos que tienen como diana la vía de mTOR. Basándose en los datos de seguridad, PD y eficacia en este estudio, se propone una dosis inicial de 30 mg diarios.

6.2 ESTUDIO CLÍNICO 2

Un ensayo abierto de fase 2 del Compuesto 1 inhibidor dual de TORC1/TORC2 en sujetos con carcinoma hepatocelular avanzado (CHC) VHB+ que han recibido al menos una línea anterior de terapia sistémica

Indicación. Sujetos con CHC irresecable positivos para el virus de la hepatitis B (VHB) que han recibido al menos una línea anterior de terapia sistémica.

Objetivos. Los objetivos primarios del ensayo son: Evaluar la farmacocinética (PK), seguridad, tolerabilidad y tasa de respuesta global (TRG) del Compuesto 1 en sujetos con CHC VHB+ que han recibido al menos una línea anterior de terapia sistémica.

Los objetivos secundarios del ensayo son: Evaluar la supervivencia global (SG), tiempo hasta la progresión (THP), supervivencia sin progresión (SSP), tasa de control de la enfermedad (TCE), duración de la respuesta (DDR), tiempo hasta la respuesta (THR) y tasa de supervivencia

Diseño del ensayo. Este ensayo es un ensayo clínico multirregional (ECMR) asiático en el que el Compuesto 1 se administrará por vía oral a sujetos con CHC positivos para hepatitis B (VHB+) que han recibido al menos una línea anterior de terapia sistémica. Se diseña como un ensayo de fase 2 abierto que evalúa la farmacocinética (PK), seguridad, tolerabilidad y eficacia del Compuesto 1 oral administrado a diario hasta la progresión radiológica de la enfermedad (de acuerdo con RECIST 1.1) o toxicidad intolerable.

Población del estudio. Número y población de sujetos: En este ensayo se inscribieron aproximadamente 30 sujetos con CHC VHB+ irresecable que habían recibido al menos una línea anterior de terapia sistémica, incluidos 6 con la dosis de 15 mg y 24 con la dosis de 30 mg. Si la TRG en sujetos con una dosis de partida de 30 mg es superior a un 15 %, entonces este estudio se puede expandir para inscribir aproximadamente 96 sujetos más (aproximadamente 120 sujetos que recibieron el nivel de dosis de partida de 30 mg en total) utilizando la TRG como el criterio de valoración primario, para evaluar adicionalmente la eficacia y seguridad.

Criterios de inclusión: Hombres o mujeres, ≥ 18 años de edad en el momento en que se firma el FCI; diagnóstico patológico o radiológico confirmado de CHC de acuerdo con las directrices de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Hepatopatías (AASLD, por sus siglas en inglés); CHC en estadio B (intermedio) o C (avanzado) irresecable de acuerdo con la estadificación de la Clínica del Cáncer Hepático de Barcelona (BCLC, por sus siglas en inglés). Si está en el estadio B, el sujeto debe haber progresado después, o no ser apto para, terapia quirúrgica o locorregional; se define VHB+ como la infección crónica por VHB o antecedentes de infección por VHB, basándose en cualquiera de los siguientes resultados serológicos: HBcAb+, HBsAg+, HBV-DNA+; haber recibido al menos una línea anterior de terapia sistémica (con progresión de la enfermedad radiológica durante o después de sorafenib y/o quimioterapia). Se permite entrar en el estudio a sujetos con tratamientos alternativos tales como regorafenib y/o anticuerpos anti-PD-1, etc., aprobados por las autoridades sanitarias locales si cumplen todos los otros criterios de inclusión/exclusión; quimioterapia incluye FOLFOX (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) o cualquier otra pauta que contiene platino; quimioterapia $\geq$ dos ciclos; puntuación del estado funcional del ECOG de 0 o 1; resultados químicos séricos satisfactorios, puestos en evidencia por lo siguiente: AST (SGOT) y ALT (SGPT) $\leq 5 \times$ límite superior de la normalidad (LSN); bilirrubina total $\leq 2 \times$ LSN; Creatinina $\leq 1,5 \times$ LSN o depuración en 24 h ≥ 50 mL/min; función de la médula ósea satisfactoria, puesta en evidencia por lo siguiente: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9$ células/L, plaquetas $\geq 75 \times 10^9$ células/L, hemoglobina ≥ 9 g/dL, Child-Pugh A (puntuación de 5 o 6 solamente) sin encefalopatía; los sujetos que son hombres (incluidos aquellos que se han sometido a una vasectomía) deben acceder a utilizar un condón durante el acto sexual con mujeres en edad fértil y no deben concebir un niño desde el momento de la firma del FCI, mientras reciban los medicamentos del estudio, y durante 3 meses después de la última dosis del fármaco del estudio; los sujetos que son mujeres en edad fértil deben cumplir ambas de las siguientes condiciones: acceder a utilizar dos métodos anticonceptivos aprobados por el médico del estudio simultáneamente o practicar una abstinencia completa desde el momento de la firma del FCI, mientras reciban los medicamentos del estudio, y durante 28 días después de la última dosis del fármaco del estudio. Abstinencia genuina: cuando esto coincida con el estilo de vida preferido y habitual del sujeto. La abstinencia periódica (p. ej., métodos del calendario, ovulación, sintotérmicos, y de posovulación) y retirada no son métodos anticonceptivos aceptables. Los métodos anticonceptivos aceptables incluyen: anticoncepción oral, inyectable u hormonal implantable; dispositivo intrauterino; anticonceptivo de barrera con espermicida; o pareja con vasectomía junto con al menos un método de barrera. Tener un resultado para una prueba de embarazo en suero negativo en el cribado, confirmado por una prueba de embarazo en orina negativa en las 72 horas anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio (si la prueba en suero tuvo lugar >72 horas desde la primera dosis); la prueba de embarazo debe tener una sensibilidad de al menos 25 mIU/mL.

Criterios de exclusión: La presencia de cualquiera de lo siguiente excluirá a un sujeto de la inscripción: intolerante a sorafenib/regorafenib, p. ej., el sujeto debe haber interrumpido cualquiera de los fármacos debido a la toxicidad; metástasis sintomáticas en el sistema nervioso central. Las metástasis en el cerebro que han sido tratadas previamente y han estado estables durante 4 semanas antes de la primera dosis se permiten; haber recibido sorafenib/regorafenib en los 14 días anteriores al cribado; terapia para CHC locorregional (p. ej., TACE, RFA), quimioterapia sistémica, terapia hormonal (p. ej., tamoxifeno) o terapia en investigación en las 4 semanas (o 5 semividas, lo que sea más corto) antes del cribado; prueba positiva para tanto el virus de VHB como de la hepatitis C (VHC). (Se define VHC positivo como anti-VHC o ARN-VHC positivo); esperanza de vida de menos de 3 meses; terapia anterior con inhibidores de mTOR (TORC1 y/o TORC2) incluidos sirolimus, temsirolimus, everolimus y otros inhibidores de mTOR/PI3K/AKT en investigación o aprobados; cirugía mayor o traumatismo significativo en los 28 días anteriores al cribado; no haberse recuperado de los efectos tóxicos agudos de una terapia anticancerosa anterior, radiación o cirugía mayor/traumatismo significativo en el cribado; cirugía menor en los 7 días anteriores al cribado (excluida la colocación de líneas centrales/periféricas o biopsia de piel); recibir tratamiento activo en curso con corticosteroides sistémicos a una dosis equivalente a prednisona ≥ 10 mg a diario u otros moduladores del sistema inmunitario sistémicos; diabetes descontrolada, definida como HbA1c $> 8\%$; trasplante de órgano anterior; diarrea persistente o malabsorción $\geq$ grado 2 del Criterio Terminológico Común para Eventos Adversos (CTCAE, Versión 4.03) del Instituto Nacional del Cáncer (NIC), a pesar del tratamiento médico, o cualquier trastorno gastrointestinal significativo que podría afectar la absorción del fármaco de estudio; hemorragia clínicamente significativa, especialmente de varices esofágicas, que requiere una intervención médica en los 28 días antes del cribado; antecedentes o diagnóstico actual conocidos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), independientemente del estado de tratamiento; segunda neoplasia maligna activa concurrente para la cual el sujeto está recibiendo terapia, excluido el cáncer de piel no melanomatoso, cáncer de próstata no progresivo tratado con terapia hormonal o carcinoma *in situ* del cuello uterino. Se permite cualquier cáncer tratado de manera curativa >5 años antes de la entrada; dolencia intercurrente descontrolada que incluye, entre otros, infección en curso o activa (p. ej., tuberculosis) que requiera terapia con antibióticos, antifúngica o antivírica (diferente de la terapia anti-VHB), insuficiencia cardíaca sintomática, arritmia cardíaca, pancreatitis aguda o crónica o dolencia psiquiátrica/situaciones sociales que limitarían el cumplimiento de los requisitos del estudio; afecciones médicas significativas, anomalías de laboratorio o dolencias psiquiátricas que evitarían que el sujeto se adhiera completamente al protocolo; cualquier afección que incluya la presencia de anomalías de laboratorio, que ponga los sujetos en un riesgo inaceptable si participaran en el ensayo; cualquier afección que cause confusión en la capacidad de interpretar los datos del ensayo.

Longitud del ensayo Se espera que la inscripción de los 30 sujetos estimados lleve aproximadamente 4 meses. Se espera que completar las evaluaciones de PK, seguridad y eficacia preliminar lleve aproximadamente 4 meses. Se define el final del Estudio como la fecha de la última visita del último sujeto para completar el ensayo, o la fecha de recepción del último punto de datos (p. ej., fecha del fallecimiento) del último sujeto que se requiere para el análisis primario, la que tenga la fecha más temprana.

Tratamientos de Estudio. La dosis de partida del Compuesto 1 será de 15 mg diarios durante 28 días cada ciclo para los primeros 6 sujetos completamente evaluables (incluidos resultados de PK). Con la condición de que la toxicidad limitante de la dosis (TLD) se produzca en menos de 2 de los 6 sujetos que completan el Ciclo 1, se inscribirán 24 sujetos más con una dosis de partida de 30 mg diarios. Los sujetos que toleraron el nivel de dosis de 15 mg se pueden someter entonces a un aumento de la dosis hasta 30 mg a discreción del investigador hasta que comience la inscripción del grupo de 30 mg. Si la TRG en sujetos con una dosis de partida de 30 mg es superior a un 15 %, entonces este estudio se puede expandir para inscribir aproximadamente 96 sujetos más (aproximadamente 120 sujetos en total) utilizando la TRG como el criterio de valoración primario, para evaluar adicionalmente la eficacia y seguridad.

Todos los sujetos recibirán el Compuesto 1 una vez al día en ciclos de 28 días continuos (excepto el ciclo 1) hasta la aparición de progresión radiológica de la enfermedad, toxicidad, decisión del sujeto o el médico o fallecimiento. A discreción del investigador, el tratamiento puede continuar después de la progresión radiológica hasta un deterioro sintomático claro si no se dispone de otras opciones de tratamiento. Se permitirán interrupciones de la dosis de hasta 3 semanas y hasta dos reducciones de dosis (a 20 mg y 15 mg) para mitigar la toxicidad. Se permitirá el aumento de la dosis solamente una vez si la misma toxicidad no reaparece en la dosis reducida durante al menos un ciclo (4 semanas).

Se requiere terapia antivírica, y la carga vírica de ADN-VHB se monitorizará en todos los sujetos con infección crónica por VHB. También se monitorizarán AST/ALT séricas.

Después de la suspensión del tratamiento con el fármaco de estudio, se seguirán terapia anticancerosa posterior y estado de la supervivencia en todos los sujetos hasta el fallecimiento.

Perspectiva general de las evaluaciones de eficacia. Se evaluarán los sujetos para determinar la respuesta y progresión del tumor de acuerdo con los criterios de RECIST 1.1 cada 8 semanas ($\pm$ 5 días) hasta progresión radiológica de la enfermedad, fallecimiento o retirada del consentimiento. También se puede utilizar mRECIST cuando se expanda el ensayo, si es necesario.

Todos los tratamientos anticancerosos administrados, especialmente para CHC, después de la última dosis de los fármacos de estudio se registrarán hasta fallecimiento o retirada del consentimiento. Se documentarán la progresión de la enfermedad y la fecha de la progresión en cada terapia posterior. Tras la progresión de la enfermedad, se seguirá la supervivencia cada 8 semanas ($\pm$ 1 semana) hasta el fallecimiento o retirada del consentimiento.

Perspectiva general de las evaluaciones de seguridad. Se monitorizarán todos los sujetos para detectar eventos adversos, comenzando en el momento en el que el sujeto firma el formulario de consentimiento informado (FIC) hasta 28 días después de la última dosis del fármaco del estudio. Se llevará a cabo una evaluación exhaustiva de las afecciones médicas durante el cribado para detectar la idoneidad. Se monitorizarán los signos vitales, evaluaciones de laboratorio (p. ej., bioquímica sérica, hematología, glucosa plasmática en ayunas, glucohemoglobina [HbA1c]), electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones y estado funcional del ECOG. Se deben poner en práctica métodos anticonceptivos durante el ensayo para evitar un embarazo en los sujetos del ensayo y sus parejas, y las mujeres en edad fértil se someterán a pruebas de embarazo regulares.

Perspectiva general de las evaluaciones farmacocinéticas. Se recogerán muestras de sangre para un muestreo intensivo en los 30 sujetos con el fin de estimar la PK del Compuesto 1 y metabolitos en sujetos asiáticos.

Perspectiva general de los análisis de respuesta a la exposición. Se realizarán análisis de respuesta a la exposición para evaluar la relación entre la exposición al Compuesto 1 y/o M1 y resultados clínicos de eficacia y seguridad.

Perspectiva general de las evaluaciones de biomarcadores. Se evaluarán los biomarcadores. Se someterán a ensayo la inhibición de pAKT, pS6RP, p4EB-P1 y/u otros biomarcadores relevantes en sangre periférica y tumor. Se completarán análisis correlativos sobre la exposición al fármaco, eventos adversos y resultados clínicos, según proceda.

6.3 ESTUDIO CLÍNICO 3

Un ensayo abierto de fase 2 del Compuesto 1 inhibidor dual de TORC1/TORC2 combinado con nivolumab en sujetos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado VHB+ tratados previamente con sorafenib

Indicación. Sujetos con CHC irresecable, positivos para el virus de la hepatitis B (VHB) tratados previamente con sorafenib.

Objetivos. Los objetivos primarios del ensayo son: Evaluar la seguridad, tolerabilidad y tasa de respuesta global (TRG) del Compuesto 1 combinado con nivolumab en sujetos con HCC VHB+ tratados previamente con sorafenib.

Los objetivos secundarios del ensayo son: evaluar la duración de la respuesta (DDR), tasa de supervivencia, tasa de control de la enfermedad (TCE), tiempo hasta la respuesta (THR), tiempo hasta la progresión (THP), supervivencia sin progresión (SSP) y supervivencia global (SG).

Diseño del ensayo. Este ensayo es un ensayo clínico multiregional (ECMR) asiático en el que se administrará por vía oral una dosis baja del Compuesto 1 y después una dosis elevada en combinación con una dosis estándar de nivolumab en sujetos con CHC avanzado VHB+ tratados previamente con sorafenib. Este es un ensayo de fase 2 abierto para evaluar la tolerabilidad, seguridad y eficacia del Compuesto 1 en combinación con nivolumab.

Población del estudio. Número y población de sujetos: Se inscribieron primero aproximadamente 30-42 sujetos con CHC irresecable, VHB+, tratados previamente con sorafenib. Si la TRG observada de la terapia combinada alcanza aproximadamente un 20 %, entonces este ensayo se puede expandir hasta aproximadamente 126 sujetos en total utilizando la TRG como el criterio de valoración primario, para evaluar adicionalmente la eficacia y seguridad.

Criterios de inclusión: Hombres o mujeres, ≥ 18 años de edad en el momento en que se firma el FCI; diagnóstico patológico o radiológico confirmado de CHC de acuerdo con las directrices de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Hepatopatías (AASLD); CHC en estadio B (intermedio) o C (avanzado) irresecable de acuerdo con la estadificación de la Clínica del Cáncer Hepático de Barcelona (BCLC). Si está en estadio B, el sujeto debe haber progresado después de, o no ser adecuado para, cirugía o terapia locorregional; enfermedad medible como se define según RECIST 1.1; progresión radiológica de la enfermedad tras el tratamiento con sorafenib. Se permite que los sujetos con tratamientos alternativos tales como regorafenib aprobados por las autoridades sanitarias locales entren en el estudio si cumplen todos los demás criterios de inclusión/exclusión; se define VHB+ como la infección crónica por VHB o antecedentes de infección por VHB, basándose en cualquiera de los siguiente resultados serológicos: HBcAb+, HBsAg+, ADN-VHB+; es necesario que los pacientes con una infección activa por VHB estén recibiendo una terapia antivírica eficaz y su carga viral debe ser <500 UI/mL antes de la primera dosis de estudio; puntuación del estado funcional del ECOG de 0 o 1; resultados de bioquímica sérica satisfactorios, puestos en evidencia por lo siguiente: AST (SGOT) y ALT (SGPT) $\leq 5 \times$ límite superior de la normalidad (LSN), bilirrubina total $\leq 2 \times$ LSN, Creatinina $\leq 1,5 \times$ LSN o depuración en 24 h ≥ 50 mL/min; función de la médula ósea satisfactoria, puesta en evidencia por lo siguiente: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9$ células/L, plaquetas $\geq 75 \times 10^9$ células/L, hemoglobina ≥ 9 g/dL, Child-Pugh A (puntuación de 5 o 6 solamente) sin encefalopatía; los sujetos que son hombres (incluidos aquellos que se han sometido a una vasectomía) deben acceder a utilizar un condón durante el acto sexual con mujeres en edad fértil y no deben concebir un niño desde el momento de la firma del FCI, mientras reciban los medicamentos del estudio, y durante 5 meses después de la última dosis del fármaco del estudio; los sujetos que son mujeres en edad fértil deben cumplir ambas de las siguientes condiciones: acceder a utilizar dos métodos anticonceptivos aprobados por el médico del estudio simultáneamente o practicar una abstinencia completa desde el momento de la firma del FCI, mientras reciban los medicamentos del estudio, y durante 5 meses después de la última dosis del fármaco del estudio. Abstinencia genuina: cuando esto coincida con el estilo de vida preferido y habitual del sujeto. La abstinencia periódica (p. ej., métodos del calendario, ovulación, sintotérmicos, y de posovulación) y retirada no son métodos anticonceptivos aceptables. Los métodos anticonceptivos aceptables incluyen: anticoncepción oral, inyectable u hormonal implantable; dispositivo intrauterino; anticonceptivo de barrera con espermicida; o pareja con vasectomía junto con al menos un método de barrera. Tener un resultado para una prueba de embarazo en suero negativo en el cribado, confirmado por una prueba de embarazo en orina negativa en las 72 horas anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio (si la prueba en suero tuvo lugar >72 horas desde la primera dosis); la prueba de embarazo debe tener una sensibilidad de al menos 25 mIU/mL.

Criterios de exclusión: La presencia de cualquiera de lo siguiente excluirá a un sujeto de la inscripción: intolerante a sorafenib, es decir, el sujeto deber haber interrumpido el fármaco debido a la toxicidad; metástasis sintomáticas en el sistema nervioso central. Se permite metástasis tratadas previamente y estables durante ≥ 4 semanas antes de la fecha de la primera dosis; antecedentes de encefalopatía hepática; haber recibido sorafenib en los 14 días anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio; terapia para CHC locorregional (p. ej., TACE, RFA), quimioterapia sistémica, terapia hormonal (p. ej., tamoxifeno) o terapia en investigación en las 4 semanas (o 5 semividas, la que sea más corta) antes de la primera dosis del fármaco del estudio; plan para recibir terapia para CHC locorregional (p. ej., TACE, RFA) durante el ensayo; coinfección por el virus de la hepatitis VHB y VHC/VHD; esperanza de vida de menos de 3 meses; terapia anterior con inhibidores de mTOR (TORC1 y/o TORC2) incluidos sirolimus, temsirolimus, everolimus y otros inhibidores de mTOR/PI3K/AKT en investigación o aprobados; terapia anterior con cualquier medicamento que tenga como diana la activación de los linfocitos T o vías de un punto de control (incluidos aquellos que tienen como diana PD-1, PD-L1 o PD-L2, CD137, o antígeno de linfocitos T citotóxicos [CTLA-4]); antecedentes de enfermedad autoinmunitaria; ascitis clínicamente significativa anterior o actual; cirugía mayor o traumatismo significativo en los 28 días anteriores al cribado; no haberse recuperado de los efectos tóxicos agudos de una terapia anticancerosa anterior, radiación o cirugía mayor/traumatismo significativo en el cribado; cirugía menor en los 7 días anteriores al cribado (excluida la colocación de líneas centrales/periféricas o biopsia de piel); recibir tratamiento activo en curso con corticosteroides sistémicos a una dosis equivalente a prednisona ≥ 10 mg a diario u otros moduladores del sistema inmunitario sistémicos; diabetes descontrolada, definida como HbA1c > 8 %; trasplante de órgano anterior; diarrea persistente o malabsorción $\geq$ grado 2 del Criterio Terminológico Común para Eventos Adversos (CTCAE, Versión 4.03) del Instituto Nacional del Cáncer (NIC),

a pesar del tratamiento médico, o cualquier trastorno gastrointestinal significativo que podría afectar la absorción del fármaco de estudio; hemorragia clínicamente significativa, especialmente de varices esofágicas, que requiere una intervención médica en los 28 días antes del cribado; antecedentes o diagnóstico actual conocidos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), independientemente del estado de tratamiento; segunda neoplasia maligna activa concurrente para la cual el sujeto está recibiendo terapia, excluido el cáncer de piel no melanomatoso, cáncer de próstata no progresivo tratado con terapia hormonal o carcinoma *in situ* del cuello uterino. Se permite cualquier cáncer tratado de manera curativa >5 años antes de la entrada; dolencia intercurrente descontrolada que incluye, entre otros, infección en curso o activa (p. ej., tuberculosis) que requiera terapia con antibióticos, antifúngica o antivírica (diferente de la terapia anti-VHB), insuficiencia cardíaca sintomática, arritmia cardíaca, pancreatitis aguda o crónica o dolencia psiquiátrica/situaciones sociales que limitarían el cumplimiento de los requisitos del estudio; afecciones médicas significativas, anomalías de laboratorio o dolencias psiquiátricas que evitarían que el sujeto se adhiera completamente al protocolo; cualquier afección que incluya la presencia de anomalías de laboratorio, que ponga los sujetos en un riesgo inaceptable si participaran en el ensayo; cualquier afección que cause confusión en la capacidad de interpretar los datos del ensayo.

Longitud del ensayo Se espera que la inscripción de los 30-42 sujetos estimados lleve aproximadamente 5 meses. Se espera que completar las evaluaciones de tolerabilidad, seguridad y eficacia preliminar lleve aproximadamente 8 meses. Se define el final del estudio como la fecha de la última visita del último sujeto para completar el ensayo, o la fecha de recepción del último punto de datos (p. ej., fecha del fallecimiento) del último sujeto que se requiere para el análisis primario, la que tenga la fecha más temprana.

Tratamientos de Estudio. El Compuesto 1 se administrará por vía oral a diferentes niveles de dosis diarios (15 mg, 30 mg o 20 mg) en el siguiente programa en combinación con nivolumab administrado en un programa estándar (240 mg cada 2 semanas, infusión intravenosa). El esquema de aumento de la dosis se basará en un diseño 3+3 modificado.

Inicialmente, se inscribirán 3 sujetos en la cohorte de terapia combinada con 115 mg del Compuesto: si no se produce toxicidad limitante de la dosis (TLD), se inscribirán 3 sujetos nuevos en la cohorte de terapia combinada con 30 mg del Compuesto 1. Si se produce 1 TLD, se inscribirán 3 sujetos más en la cohorte de combinación con 115 mg del Compuesto. Si no se producen más TLD, se evaluarán 3 nuevos sujetos en la cohorte de combinación con 130 mg del Compuesto. Si se producen 2 o más TLD, se debatirá con el Comité de Revisión de la Seguridad y el Investigador o Investigadores Principales para interrumpir el ensayo o explorar otro diseño del ensayo apropiado.

Para los 3 sujetos iniciales en la cohorte de combinación con 30 mg del Compuesto 1: si no se produce TLD, se inscribirá 24 sujetos nuevos en el nivel de dosis de la combinación con 30 mg del Compuesto 1. Si se produce 1 TLD, se inscribirán 3 sujetos más en la cohorte de combinación con 30 mg del Compuesto 1. Siempre que no se produzca más de 1 TLD en 6 sujetos en la cohorte de combinación con 30 mg del Compuesto 1, se inscribirán 24 sujetos adicionales en la cohorte de combinación con 30 mg del Compuesto 1. Si 2 de 3 o 6 sujetos en el nivel de dosis de terapia combinada con 130 mg del Compuesto experimentan TLD, se inscribirán 3 sujetos nuevos en una cohorte de combinación con 20 mg del Compuesto 1. Si no se produce TLD en 3 sujetos en el nivel de dosis de combinación con 20 mg del Compuesto 1, el estudio procederá a inscribir 24 sujetos adicionales en el nivel de dosis de la terapia combinada con 20 mg del Compuesto 1. Si se produce 1 TLD, se inscribirán 3 sujetos adicionales en el mismo nivel de dosis de la combinación de 20 mg del Compuesto 1. Siempre y cuando se produzcan TLD en menos de 2 de los 6 sujetos en la cohorte de combinación con 20 mg del Compuesto 1, el estudio procederá a inscribir 24 sujetos adicionales en la cohorte de combinación con 20 mg del Compuesto 1. Si 2 de 3 o 6 sujetos en el nivel de dosis de la terapia combinada con 20 mg del Compuesto 1 experimentan TLD, el estudio procederá a inscribir 24 sujetos adicionales en la cohorte de combinación con 115 mg del Compuesto.

Si la TRG de la terapia combinada en el nivel de dosis óptimo alcanza aproximadamente un 20 %, entonces este estudio se expandirá a un total de aproximadamente 126 sujetos utilizando la TRG como el criterio de valoración primario, con el fin de evaluar adicionalmente la eficacia y seguridad.

Las TLD incluyen hiperglucemia temprana, sarpullido, fatiga y mucositis, cualquiera de los cuales $\geq$ grado 3, y afectación hepática de acuerdo con los resultados del estudio CheckMate 040, que comienza en un plazo de 6 semanas desde la primera dosis.

Todos los sujetos recibirán el Compuesto 1 por vía oral una vez al día en ciclos de 28 días continuos en combinación con infusión intravenosa de nivolumab cada 2 semanas hasta la aparición de progresión radiológica de la enfermedad (de acuerdo con RECIST 1.1), toxicidad inaceptable, decisión del sujeto o del médico, retirada del consentimiento o fallecimiento. A discreción del investigador, el tratamiento puede continuar después de la progresión radiológica hasta un deterioro sintomático claro si no se dispone de otras opciones de tratamiento.

Se requiere terapia antivírica, y la carga vírica de ADN-VHB se monitorizará en todos los sujetos con infección crónica por VHB. También se monitorizarán AST/ALT séricas.

Después de la suspensión del tratamiento con el fármaco de estudio, se seguirán terapia anticancerosa posterior y estado de la supervivencia en todos los sujetos hasta el fallecimiento.

Descripción General de las Evaluaciones de Eficacia. Se evaluarán los sujetos para determinar la respuesta y progresión del tumor de acuerdo con los criterios de RECIST 1.1 hasta progresión radiológica de la enfermedad, fallecimiento o retirada del consentimiento. También se puede utilizar mRECIST cuando se expanda el ensayo, si es necesario. Las evaluaciones de la respuesta del tumor se realizarán cada 6 semanas ($\pm$ 5 días) durante las primeras 24 semanas y cada 12 semanas ($\pm$ 1 semana) a partir de entonces.

Todos los tratamientos anticancerosos administrados, especialmente para CHC, después de la última dosis del tratamiento combinado se registrarán hasta fallecimiento o retirada del consentimiento. Se documentarán la progresión de la enfermedad y la fecha de la progresión en cada terapia posterior. Tras la progresión de la enfermedad, se seguirá la supervivencia cada 12 semanas ($\pm$ 1 semana) hasta el fallecimiento o retirada del consentimiento.

Descripción General de las Evaluaciones de Seguridad. Se monitorizarán todos los sujetos para detectar eventos adversos, comenzando en el momento en el que el sujeto firma el formulario de consentimiento informado (FIC) hasta 28 días después de la última dosis del tratamiento combinado. Se llevará a cabo una evaluación exhaustiva de las afecciones médicas durante el cribado para detectar la idoneidad. Se monitorizarán los signos vitales, evaluaciones de laboratorio (p. ej., bioquímica sérica, hematología, glucosa plasmática en ayunas, glucohemoglobina [HbA1c]), electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones y estado funcional del ECOG. Se deben poner en práctica métodos anticonceptivos durante el ensayo para evitar un embarazo en los sujetos del ensayo y sus parejas, y las mujeres en edad fértil se someterán a pruebas de embarazo regulares.

Perspectiva general de las evaluaciones de biomarcadores. Se evaluarán los biomarcadores. Se someterán a ensayo la inhibición de pAKT, pS6RP, p4EB-P1 y/u otros biomarcadores relevantes en sangre periférica y tejido tumoral. Se completarán análisis correlativos sobre la exposición al fármaco, eventos adversos y resultados clínicos, según proceda.

REIVINDICACIONES

1. Un método para predecir la respuesta al tratamiento con 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta en un paciente que tiene carcinoma hepatocelular (CHH), comprendiendo el método: a) analizar una muestra de prueba biológica del paciente para detectar la infección por VHB; b) predecir un aumento de la probabilidad de respuesta al tratamiento con 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta en el paciente que tiene CHC si se determina que hay infección por VHB en la muestra.
2. Un método para predecir la eficacia terapéutica de 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta en un paciente que tiene CHH, comprendiendo el método: a) analizar una muestra de prueba biológica del paciente para detectar la infección por VHB; b) predecir un aumento de la probabilidad de eficacia terapéutica de 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta en el paciente que tiene CHC si se determina que hay infección por VHB en la muestra.
3. Un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el carcinoma hepatocelular (CHC) caracterizado por la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en un paciente, en donde el compuesto es 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de esta y en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto al paciente.
4. El compuesto para uso de la reivindicación 3, en donde el método comprende en primer lugar cribar el CHC del paciente en función de la infección por VHB; o
en donde el método comprende en primer lugar un método de la reivindicación 1 o 2.
5. El método de la reivindicación 1 o 2 o el compuesto para uso de la reivindicación 3 o 4, en donde la infección por VHB se determina mediante al menos una de las variables seleccionadas del grupo que consiste en: antecedentes en el paciente de VHB, tratamiento anterior o actual de VHB, cirrosis atribuida a VHB, la presencia de proteínas o antígenos de VHB, la presencia de anticuerpos contra proteínas o antígenos de VHB, el uso de medicamentos contra VHB, la carga vírica de VHB, la presencia de ADN de VHB y la presencia de ARNm de VHB.
6. El método de la reivindicación 5 o el compuesto para uso de la reivindicación 5, en donde la infección por VHB se determina mediante antecedentes del paciente de VHB; o
en donde la infección por VHB se determina mediante el tratamiento anterior de VHB; o
en donde la infección por VHB se determina mediante el tratamiento actual de VHB; o
en donde la infección por VHB se determina mediante cirrosis atribuida a VHB; o
en donde la infección por VHB se determina mediante la presencia de proteínas o antígenos de VHB; o
en donde la infección por VHB se determina mediante la presencia de anticuerpos contra proteínas o antígenos de VHB; o
en donde la infección por VHB se determina mediante el uso de medicamentos para VHB; o
en donde la infección por VHB se determina mediante la carga vírica de VHB; o
en donde la infección por VHB se determina mediante la presencia de ADN de VHB; o
en donde la infección por VHB se determina mediante la presencia de ARNm de VHB.
7. El método de la reivindicación 1 o 2 o el compuesto para uso de la reivindicación 3 o 4, en donde la infección por VHB se determina mediante al menos una de las variables seleccionadas del grupo que consiste en: la presencia del antígeno de superficie de VHB (HBsAg), la presencia del antígeno nucleocapsídico de VHB (HBcAg), la presencia del antígeno de la envoltura de VHB (HBeAg), la presencia del antígeno $\times$ de VHB (HBxAg), la presencia del antígeno relacionado con la nucleocápside de VHB (HBcrAg), la presencia de un anticuerpo contra el antígeno de superficie de VHB (anti-HBsAg), la presencia de un anticuerpo contra el antígeno nucleocapsídico de VHB (anti-HBcAg), la presencia de un anticuerpo contra el antígeno de la envoltura de VHB (anti-HBeAg), la presencia de un anticuerpo contra el antígeno $\times$ de VHB (anti-HBxAg) y la presencia de un anticuerpo contra el antígeno relacionado con la nucleocápside de VHB (anti-HBcrAg).
8. El método de la reivindicación 7 o el compuesto para uso de la reivindicación 7, en donde la infección por VHB se determina mediante la presencia de HBsAg; o

- 5 en donde la infección por VHB se determina mediante la presencia de HBcAg; o
 en donde la infección por VHB se determina mediante la presencia de HBeAg; o
 en donde la infección por VHB se determina mediante la presencia de HBxAg; o
 en donde la infección por VHB se determina mediante la presencia de HBcrAg; o
 10 en donde la infección por VHB se determina mediante la presencia de anti-HBsAg; o
 en donde la infección por VHB se determina mediante la presencia de anti-HBcAg; o
 en donde la infección por VHB se determina mediante la presencia de anti-HBeAg; o
 15 en donde la infección por VHB se determina mediante la presencia de anti-HBxAg; o
 en donde la infección por VHB se determina mediante la presencia de anti-HBcrAg.
- 20 9. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones de 3 a 8, en donde el método comprende además administrar un segundo agente terapéutico.
10. El compuesto para uso de la reivindicación 9, en donde el segundo agente terapéutico es sorafenib; o
 25 en donde el segundo agente terapéutico es 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona (Compuesto 2); o
 en donde el segundo agente terapéutico es un inhibidor de un punto de control inmunitario.
- 30 11. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones de 3 a 8, en donde el método comprende además administrar un segundo y un tercer agentes terapéuticos.
12. El compuesto para uso de la reivindicación 11, en donde el segundo y el tercer agentes terapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en sorafenib, Compuesto 2 y un inhibidor de un punto de control inmunitario.
 35 13. El compuesto para uso de la reivindicación 12, en donde el inhibidor de un punto de control inmunitario es nivolumab.
14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, y de 5 a 8 o el compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones de 3 a 13, en donde el CHC es CHC irresecable; o
 40 en donde el CHC es CHC que no ha sido tratado previamente; o
 en donde el CHC es CHC que ha sido tratado previamente, en donde el tratamiento previo comprende sorafenib; o
 45 en donde el CHC es CHC que ha sido tratado previamente, en donde el tratamiento previo comprende quimioterapia.

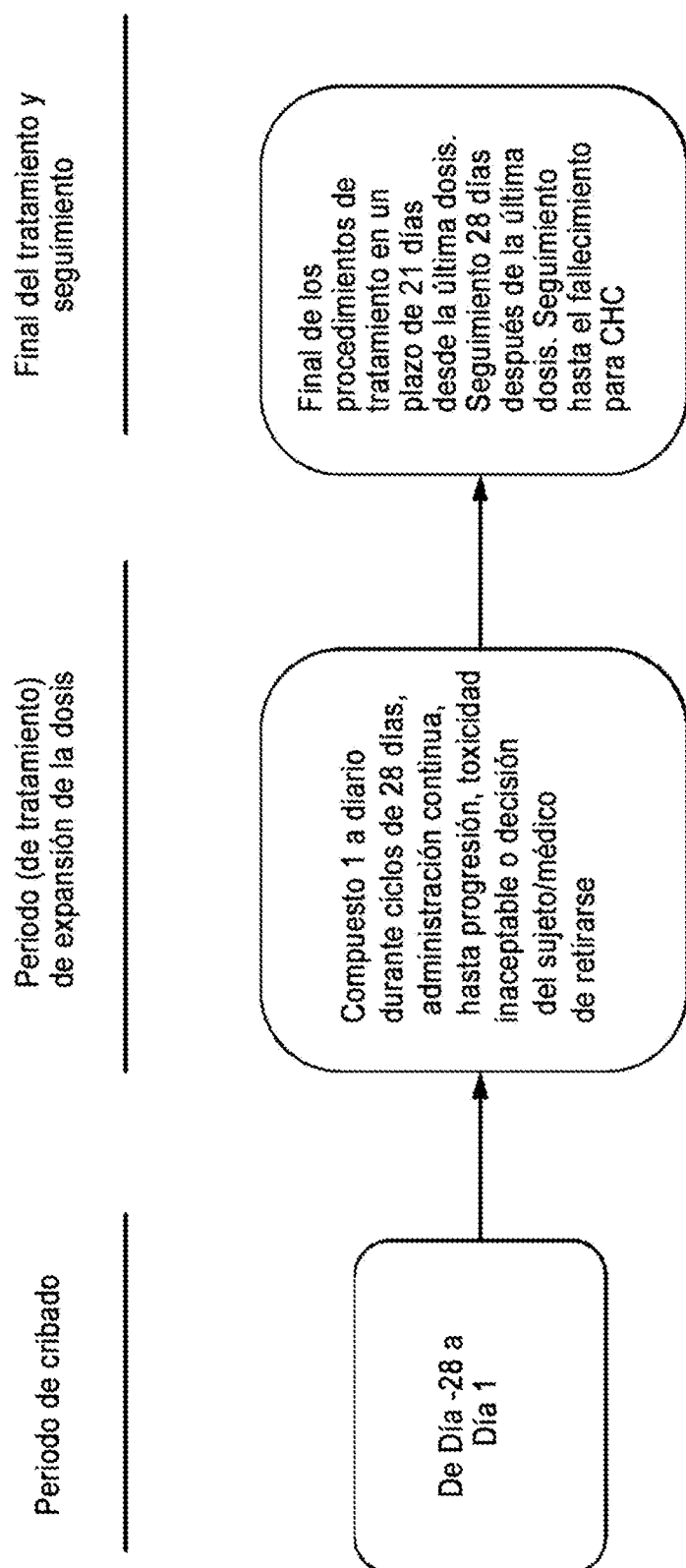


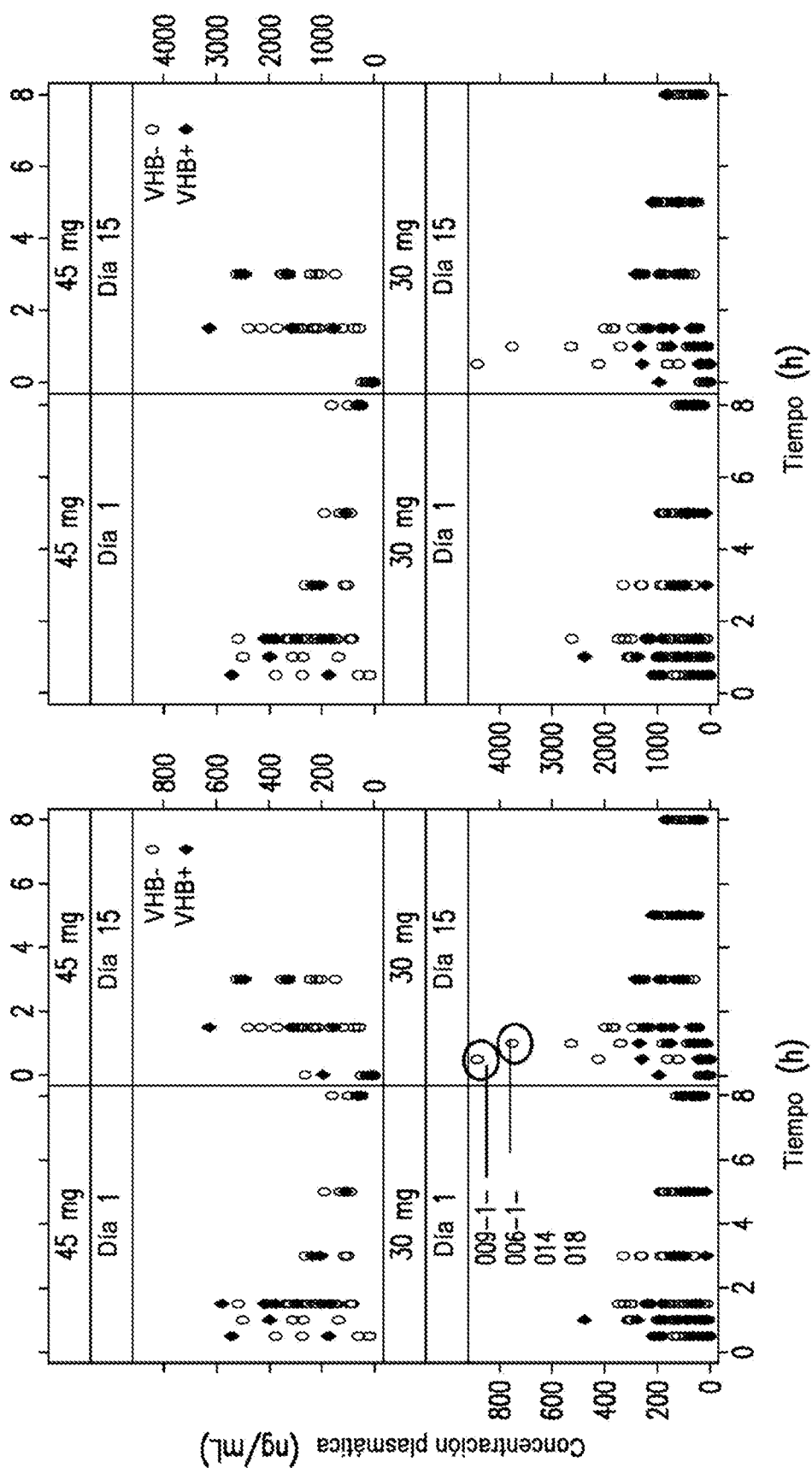
FIG. 1

	Características de los sujetos por estado de VHB (III)			Características de los sujetos por estado de VHB (EE)		
	VHB+ (n=12)	Sin VHB (n=41)	Global (n=53)	VHB+ (n=11)	Sin VHB (n=30)	Global (n=41)
Edad, media (intervalo) de años	57,5 (42 – 77)	60,8 (25 – 84)	60,0 (25 – 84)	55,7 (42 – 67)	59,1,8 (25 – 77)	58,2 (25 – 77)
Sexo, Hombres (%) :	12 (100 %) :	31 (76 %) :	43 (81 %) :	11 (100 %) :	24 (80 %) :	35 (85,4 %) :
Mujeres (%)	0 (%)	10 (24 %)	10 (19 %)	0 (0 %)	20 (20 %)	6 (14,6 %)
Raza:						
Asiática	8 (66,7 %)	2 (4,9 %)	10 (18,9 %)	7 (63,6 %)	1 (3,3 %)	8 (19,5 %)
Negra	1 (8,3 %)	4 (9,8 %)	5 (9,4 %)	1 (9,1 %)	1 (3,3 %)	2 (4,9 %)
Blanca	1 (8,3 %)	30 (73,2 %)	31 (58,5 %)	1 (9,1 %)	23 (76,7 %)	24 (58,5 %)
Otras/Desconocida	2 (16,7 %)	5 (12,2 %)	7 (13,2 %)	2 (18,2 %)	5 (16,7 %)	7 (17,2 %)
EF del ECOG						
0	4 (33,3 %)	15 (36,6 %)	19 (35,6 %)	4 (36,4 %)	12 (40 %)	16 (39 %)
1	8 (66,7 %)	24 (58,5 %)	32 (60,4 %)	7 (63,6 %)	16 (53,3 %)	23 (56,1 %)
2	0 (0 %)	2 (4,9 %)	2 (3,8 %)	0 (0 %)	2 (6,7 %)	2 (4,9 %)
Puntuación de Child-Pugh:						
A (5–6)	10 (83,3 %)	33 (80,5 %)	43 (81,1 %)	9 (81,8 %)	25 (83,3 %)	34 (82,9 %)
B ((7–9)	1 (8,3 %)	3 (7,3 %)	4 (7,5 %)	1 (9,1 %)	2 (6,7 %)	3 (7,3 %)
Desconocida	1 (8,3 %)	4 (9,8 %)	5 (9,4 %)	1 (9,1 %)	3 (10 %)	3 (7,3 %)
Cirrosis, Sí (%) : No (%)	8 (66,7 %) : 4 (33,3 %)	26 (63,4 %) : 15 (36,6 %)	34 (64,2 %) : 19 (35,8 %)	7 (63,6 %) : 4 (36,4 %)	20 (66,7 %) : 10 (33,3 %)	27 (65,9 %) : 14 (34,1 %)

FIG. 2

	Características de los sujetos por estado de VHB (III)			Características de los sujetos por estado de VHB (EE)		
	VHB+ (n=12)	Sin VHB (n=41)	Global (n=53)	VHB+ (n=11)	Sin VHB (n=30)	Global (n=41)
Factor de riesgo de CHC:						
VHB	12 (100 %)	0 (0 %)	12 (22,6 %)	11 (100 %)	0 (0 %)	11 (26,8 %)
VHC	0 (0 %)	15 (36,6 %)	15 (28,3 %)	0 (0 %)	10 (33,6 %)	10 (24,4 %)
Alcohol	0 (0 %)	3 (7,3 %)	3 (5,7 %)	0 (0 %)	3 (10 %)	3 (7,3 %)
Otros/Desconocidos	6 (50 %)	23 (56,1 %)	29 (54,7 %)	2 (18,2 %)	17 (56,7 %)	19 (46,3 %)
APF ≥ 15 ng/mL la condición inicial, Si (%) : No (%)	9 (75 %) : 3 (25 %)	27 (65,9 %) : 14 (34,1 %)	36 (67,9 %) : 17 (32,1 %)	8 (72,7 %) : 3 (27,3 %)	21 (70 %) : 9 (30 %)	29 (70,7 %) : 12 (29,3 %)
Mediana de la dosis de CC23 (mg/día) (intervalo)	30,0 (22,8 – 45,0)	30,0 (19,1 – 45,0)	30,0 (19,1 – 45,0)	30,0 (22,8 – 42,5)	30,0 (19,1 – 45,0)	30,0 (19,1 – 45,0)
Mediana de la duración del tratamiento (días) (intervalo)	112,5 (19,0 – 419,0)	56,0 (1,0 – 393,0)	64,0 (1,0 – 419,0)	113 (48,0 – 419,0)	70,0 (23,0 – 393,0)	105,0 (23,0 – 419,0)
Mediana del número de ciclos (intervalo)	4 (1 – 15)	2 (1 – 14)	3 (1 – 15)	4 (4 – 15)	2 (1 – 14)	3 (1 – 15)

FIG. 2 continuación



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

Situación de los sujetos por estado de VHB -- Población inscrita en la
cohorte de CHC Parte B

	VHB+ (N=12) n (%)	VHB- (N=41) n (%)	Global (N=53) n (%)
Situación de los sujetos			
En curso	2 (16,7)	5 (12,2)	7 (13,2)
Abandono	10 (83,3)	36 (87,8)	46 (86,8)
Razones para el abandono			
Evento adverso	3 (25,0)	11 (26,8)	14 (26,4)
Progresión de la enfermedad	7 (58,3)	11 (26,8)	18 (34,0)
Retirada del consentimiento	0	4 (9,8)	4 (7,5)
Fallecimiento	0	5 (12,2)	5 (9,4)
Pérdida de contacto en el seguimiento	0	2 (4,9)	2 (3,8)
Otra	0	3 (7,3)	3 (5,7)

FIG. 4

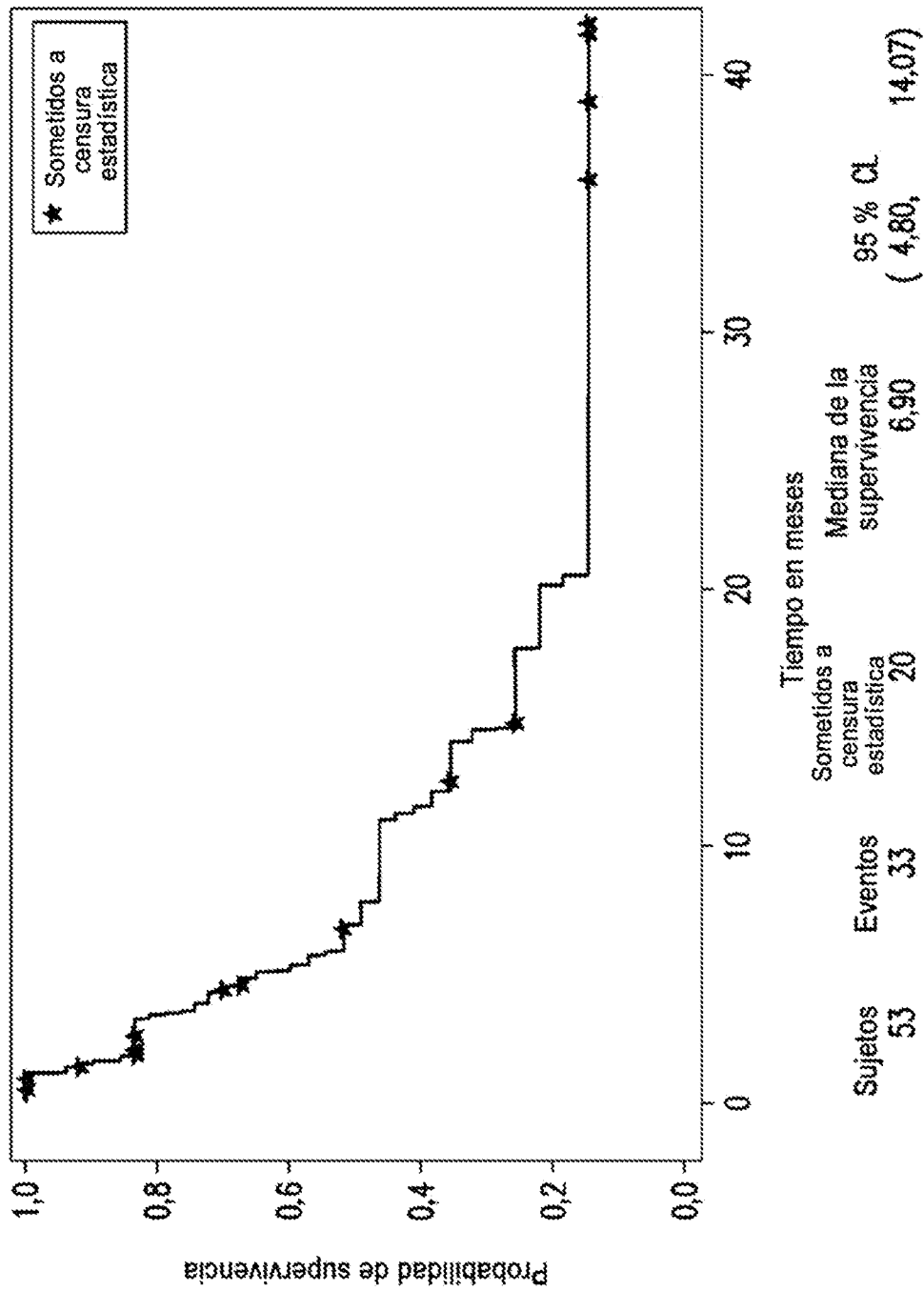


FIG. 5A

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

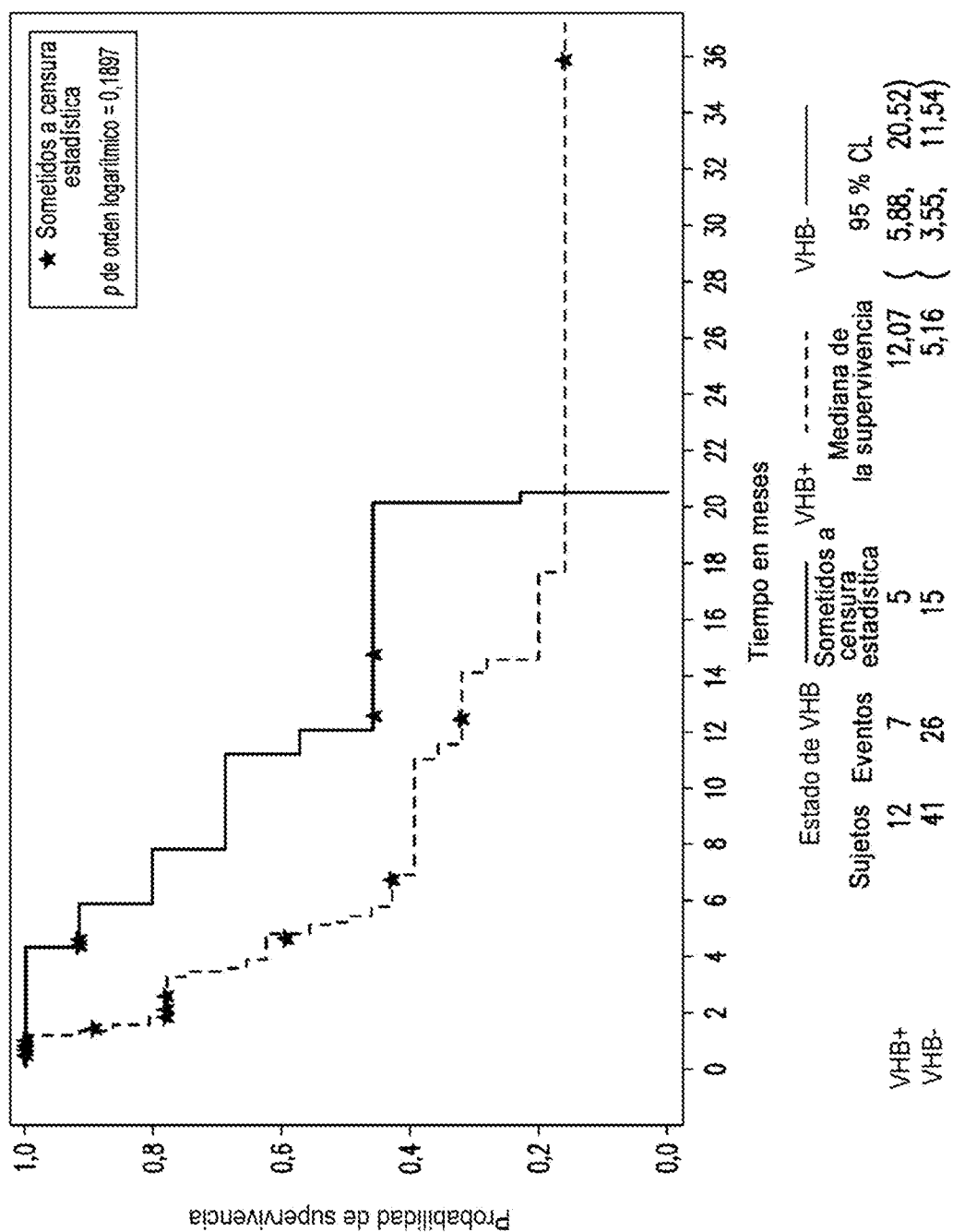


FIG. 5B

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

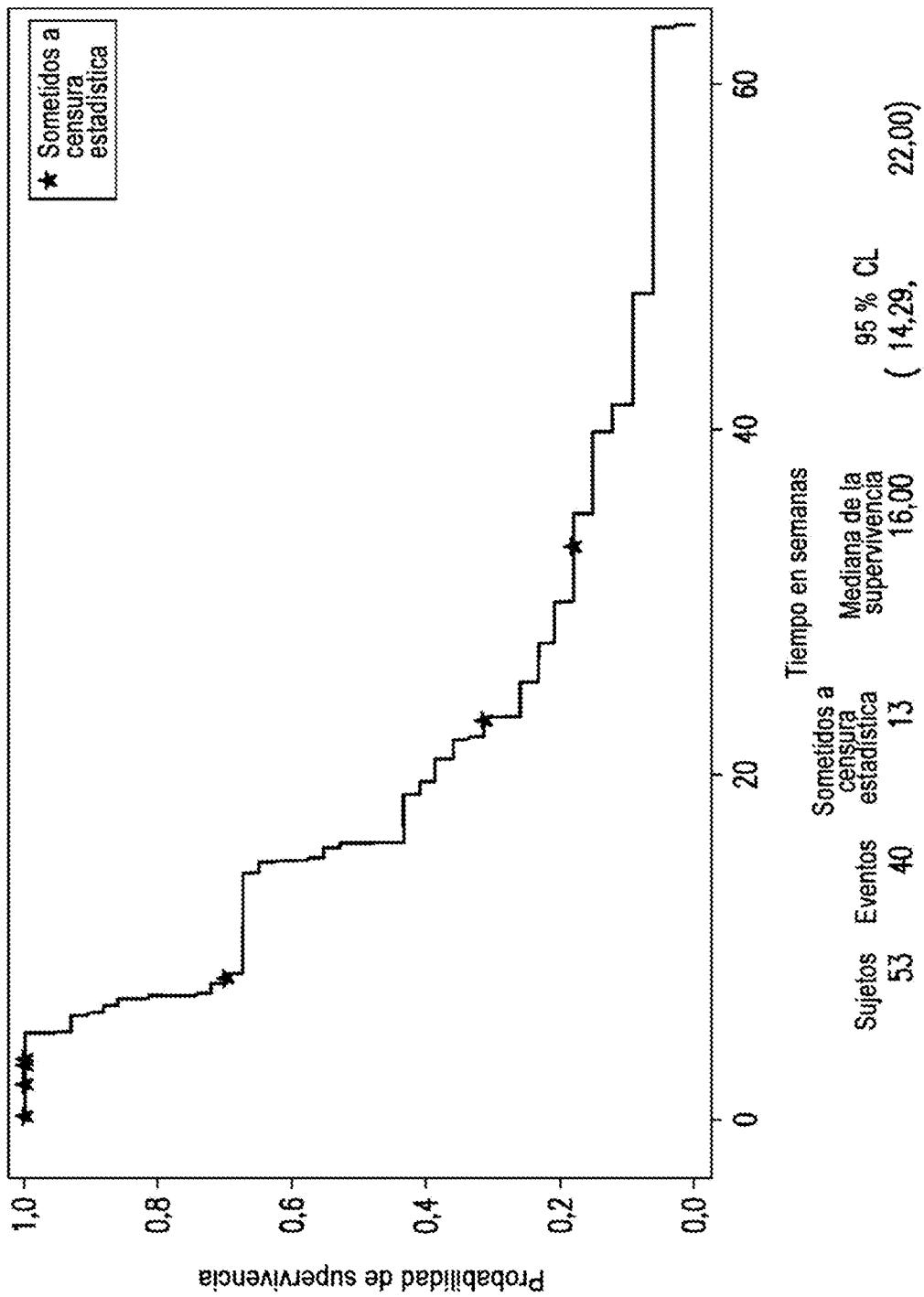


FIG. 6A

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

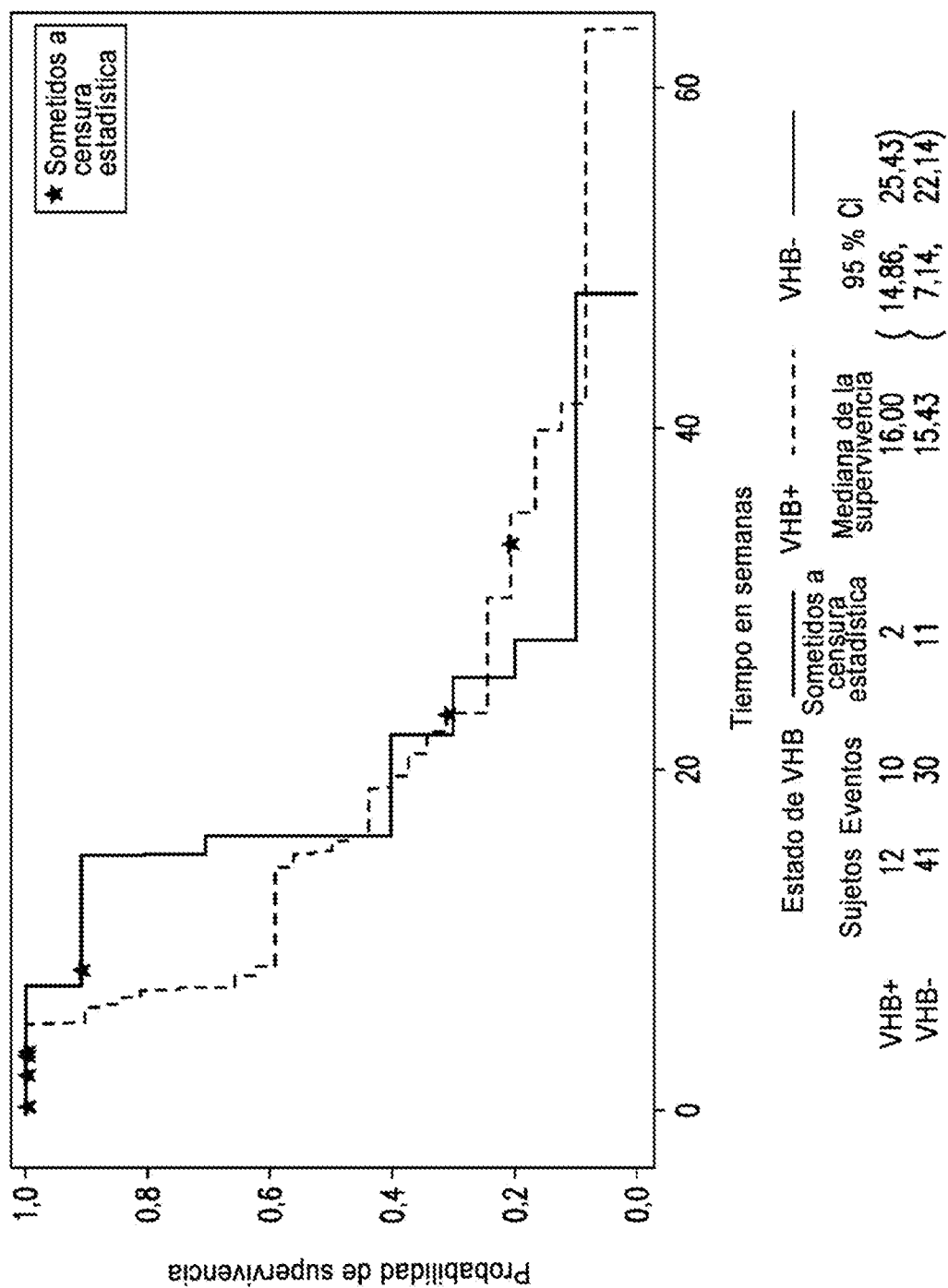


FIG. 6B

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

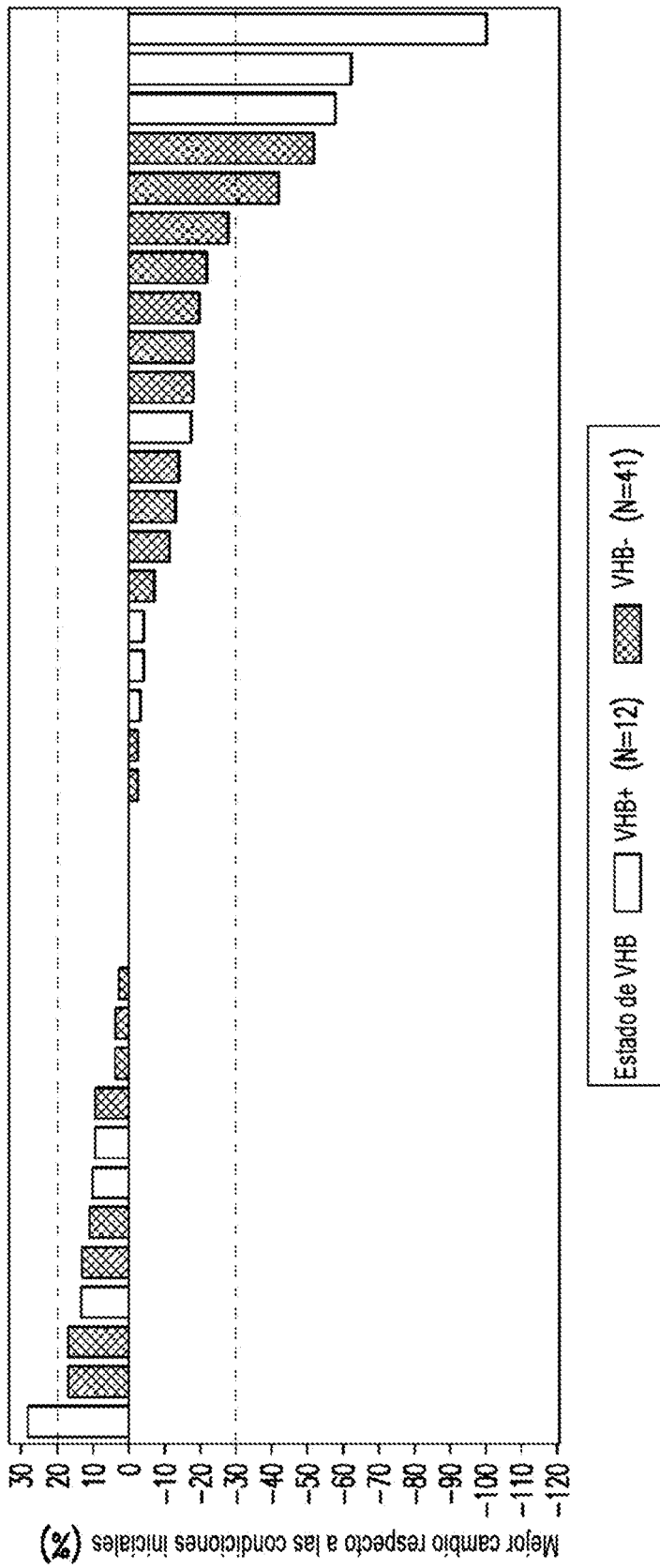


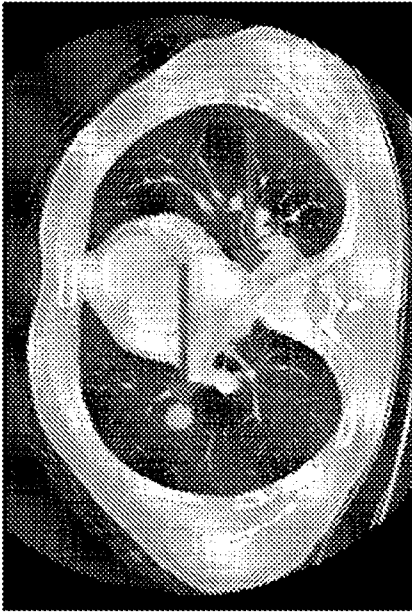
FIG. 7

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

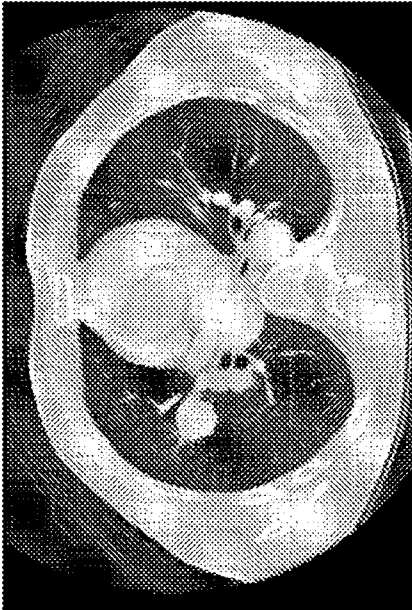
Resultados de eficacia	VHB+	HBV-
Mediana de la supervivencia global (meses)	12,07	5,16
Mediana de la supervivencia sin progresión global (semanas)	16	15,43
Tasa de respuesta objetiva	25 %	0 %
Tasa de control de la enfermedad	91,7 %	43,9 %
Respuesta completa	0	0
Respuesta parcial	3	0
Enfermedad estable	8	18
Enfermedad progresiva	1	5

FIG. 8

Reestadificación Ciclo 2

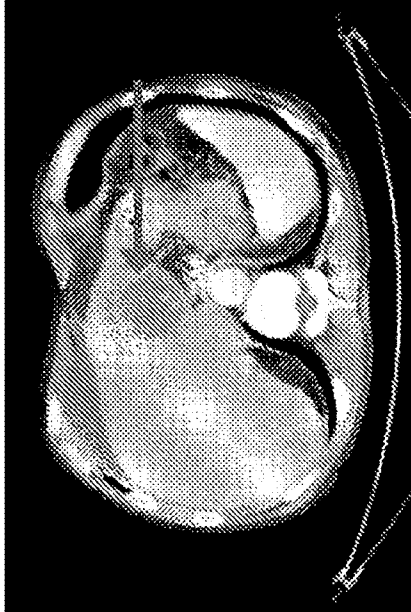
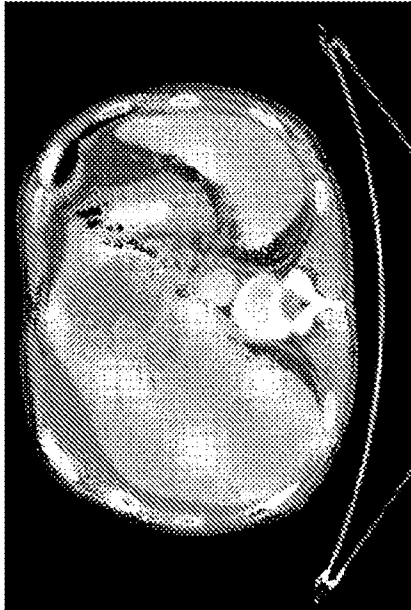


Situación inicial



Paciente A

Paciente B



9
G.
F

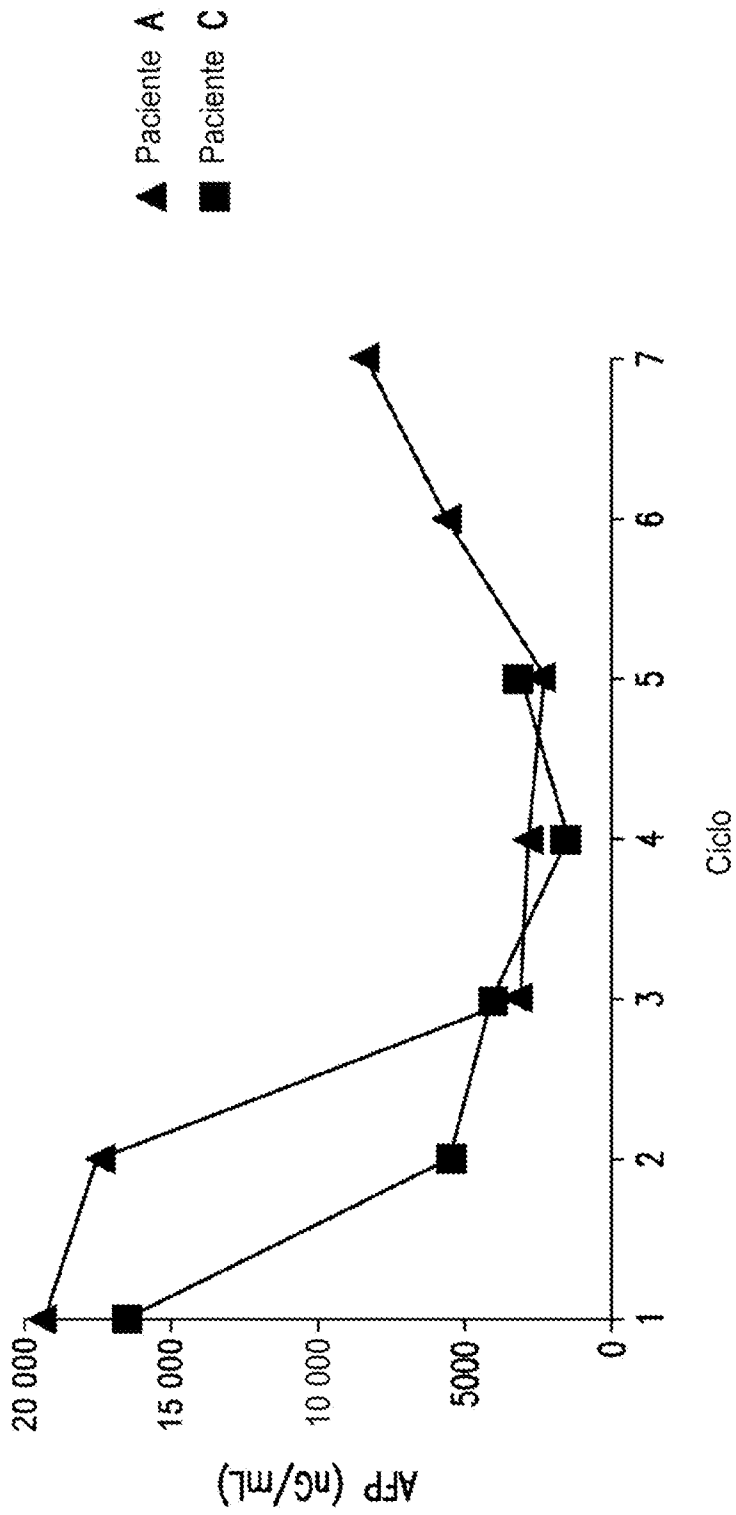


FIG. 10