(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 904 880**

(51) Int. CI.:

A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2017 PCT/US2017/032790**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2017 WO17200969**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2017 E 17726073 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.11.2021 EP 3458091**

(54) Título: **Terapia combinada con inhibidores de Notch y de PD-1 o PD-L1**

(30) Prioridad:

20.05.2016 US 201662339363 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.04.2022

(73) Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

(72) Inventor/es:

BENDER, MARK HARRATH;
GAO, HONG y
PATEL, BHARVIN KUMAR

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

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

DESCRIPCIÓN

Terapia combinada con inhibidores de Notch y de PD-1 o PD-L1

[0001] La presente invención está relacionada con la 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxoetil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma (Compuesto A), y con un inhibidor del receptor de muerte programada 1 (PD-1), o un inhibidor del ligando del receptor de muerte programada 1 (PDL1), para su uso en terapias contra el cáncer y en combinaciones que se usan en métodos para tratar el cáncer.

[0002] La 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, es un compuesto inhibidor de la vía o ruta de señalización Notch. La señalización Notch desempeña un papel importante durante el desarrollo y la homeostasis de los tejidos. La desregulación de la señalización Notch debido a la mutación, la amplificación o la sobreexpresión de ligandos y/o receptores está relacionada con diversas enfermedades malignas. La inhibición de la señalización Notch es un objetivo potencial para el desarrollo de terapias contra el cáncer. El compuesto A y los métodos para elaborar y usar este compuesto, incluidos los tratamientos de la leucemia linfoblástica aguda de células T, la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena crónica, la eritroleucemia, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el melanoma, el cáncer de pulmón, el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el cáncer colorrectal, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer cervical o cáncer de cuello uterino, el cáncer de próstata, el cáncer de hígado, el carcinoma de células escamosas (oral), el cáncer de piel y el meduloblastoma, se desvelan en el documento WO 2013/016081, y los métodos para tratar el leiomiosarcoma se desvelan en el documento PCT/US2016/026119. El compuesto A se está investigando en un ensayo clínico de fase 1 y en cohortes de expansión que presentan una alteración de la vía molecular definida, o un tumor maligno de base tisular, y en combinación con otros agentes anticancerígenos específicamente identificados contra tipos tumorales específicos que presentan mutaciones, amplificación o alteraciones de la expresión génica relacionadas con la señalización de la vía o ruta Notch, y en un ensayo clínico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células T o linfoma linfoblástico de células T (T-ALL/T-LBL).

[0003] Las células tumorales escapan a la detección y la eliminación por parte del sistema inmunitario mediante diversos mecanismos. De forma endógena, las rutas o vías de control inmunitario se usan para mantener la autotolerancia y controlar la activación de las células T. La unión de los ligandos PD-1 (PD-L1 y PD-L2) al receptor de PD-1 que se encuentra en las células T inhibe la proliferación de células T y la producción de citoquinas. En algunos tumores se produce una sobrerregulación o 'upregulation' de los ligandos PD-1 y la señalización a través de esta ruta contribuye a la inhibición de la vigilancia inmunitaria activa de los tumores por parte de las células T. Se ha demostrado que la inhibición de PD-1 o PD-L1 restablece la destrucción inmunitaria regulada de los tumores. Las investigaciones clínicas han descubierto que la señalización o focalización de PD-1 o PD-L1 con anticuerpos antagonistas libera la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la ruta PD-1, incluida la respuesta antitumoral.

[0004] Se ha documentado que la señalización de la ruta Notch es un regulador de la expresión de PD-1 mediante células T CD8+ activadas (Mathieu et al., 'Immunology and Cell Biology', 2013, 91: 82-88). A pesar de las opciones de tratamiento que existen para los pacientes con cáncer, sigue habiendo una necesidad de contar con terapias nuevas y diferentes que ofrezcan mayor eficacia y/o una menor toxicidad. Las inmunoterapias actuales han mostrado beneficios en un subconjunto de tipos de cáncer y sólo en un subconjunto de pacientes. Se necesitan terapias novedosas o estrategias combinadas para mejorar la respuesta general contra cánceres específicos o para facilitar la extensión de estos tratamientos a cánceres que actualmente puedan presentar una menor respuesta a cualquiera de los agentes por separado.

[0005] En el documento WO 2015/193352 A1 se analizan diversos métodos para tratar el cáncer con antagonistas contra PD-1 y PD-L1 en combinación con radioterapia.

[0006] E. J. Lipson analiza los resultados del ensayo de fase I del anticuerpo contra la muerte programada-1 BMS-936558 en 'Durable Cancer Regression Off-Treatment and Effective Reinduction Therapy with an Anti-PD-1 Antibody', Clinical Cancer Research, vol. 19, nº 2, 20 de noviembre de 2012, páginas 462-468.

[0007] En el documento WO 2013/016081 A1 se describen compuestos que son útiles como inhibidores de la señalización de la ruta Notch para el tratamiento del cáncer.

[0008] Se cree que la presente invención proporciona efectos terapéuticos beneficiosos gracias a la actividad combinada del compuesto A y la actividad inhibidora del anticuerpo monoclonal anti-PD-1 o PD-L1 contra la leucemia linfoblástica aguda de células T, la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia linfoblástica crónica, la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena crónica, la eritroleucemia, el cáncer de mama triple negativo, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el melanoma, el cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el cáncer colorrectal, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de cuello uterino, el cáncer de próstata, el cáncer de hígado, el carcinoma oral de células escamosas, el cáncer de piel, el

meduloblastoma, el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma intrahepático y extrahepático, los tumores desmoides, el sarcoma de tejidos blandos y el carcinoma adenoide quístico, en comparación con los efectos terapéuticos que proporciona cualquiera de los agentes por separado.

[0009] En el presente documento se desvela un método para tratar la leucemia linfoblástica aguda de células T, la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia linfoblástica crónica, la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena crónica, la eritroleucemia, el cáncer de mama triple negativo, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el melanoma, el cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón de células no pequeñas o cáncer pulmonar no microcítico , el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el cáncer colorrectal, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer cervical o cáncer de cuello uterino, el cáncer de próstata, el cáncer de hígado, el carcinoma oral de células escamosas, el cáncer de piel, el meduloblastoma, el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma intrahepático y extrahepático, los tumores desmoides, el sarcoma de tejidos blandos o el carcinoma adenoide quístico en un paciente, de manera que el método incluye administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad eficaz de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, y una cantidad eficaz de un inhibidor de PD-1 o PD-L1 seleccionado de entre pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab.

[0010] En el presente documento también se desvela un método para tratar el cáncer colorrectal de un paciente, de manera que el método incluye administrar al paciente que necesita tratamiento una cantidad eficaz de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, y una cantidad eficaz de un inhibidor de PD-1 o PD-L1 seleccionado de entre pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab.

[0011] En el presente documento también se desvela un método para tratar la leucemia linfoblástica aguda de células T, la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia linfoblástica crónica, la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena crónica, la eritroleucemia, el cáncer de mama triple negativo, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el melanoma, el cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el cáncer colorrectal, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de cuello uterino, el cáncer de próstata, el cáncer de hígado, el carcinoma oral de células escamosas, el cáncer de piel, el meduloblastoma, el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma intrahepático y extrahepático, los tumores desmoides, el sarcoma de tejidos blandos o el carcinoma adenoide quístico en un paciente, de manera que el método incluye administrar a un paciente que necesita tratamiento, de manera simultánea, separada o secuencial, una cantidad eficaz de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, y una cantidad eficaz de un inhibidor de PD-1 o PD-L1 seleccionado de entre pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab.

[0012] En el presente documento también se desvela un método para tratar el cáncer colorrectal de un paciente, de manera que el método incluye administrar a un paciente que necesita tratamiento, de manera simultánea, separada o secuencial, una cantidad eficaz de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, y una cantidad eficaz de un inhibidor de PD-1 o PD-L1 seleccionado de entre pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab.

[0013] Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método para tratar el cáncer, de manera que dicho cáncer se selecciona de un grupo que incluye los siguientes: leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, eritroleucemia, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de hígado, carcinoma oral de células escamosas, cáncer de piel, meduloblastoma, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma intrahepático y extrahepático, tumores desmoides, sarcoma de tejidos blandos y carcinoma adenoide quístico; de manera que el método incluye administrar 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxoetil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 seleccionado de un grupo que incluye pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab.

[0014] Otro aspecto de la presente invención proporciona un inhibidor de PD-1 o PD-L1 seleccionado de un grupo que incluye pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab para su uso en un método para tratar el cáncer, de manera que dicho cáncer se selecciona de un grupo que incluye los siguientes: leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, eritroleucemia, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de hígado, carcinoma oral de células escamosas, cáncer de piel, meduloblastoma, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma

intrahepático y extrahepático, tumores desmoides, sarcoma de tejidos blandos y carcinoma adenoide quístico; de manera que el método incluye administrar un inhibidor de PD-1 o PD-L1 seleccionado de entre pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab en combinación con 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0015] Otro aspecto de la presente invención proporciona una combinación de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, y un inhibidor de PD-1 o PD-L1 seleccionado de entre pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab, para su uso combinado -de manera simultánea, separada o secuencial- para tratar un cáncer seleccionado de un grupo que incluye los siguientes: leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, eritroleucemia, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de hígado, carcinoma oral de células escamosas, cáncer de piel, meduloblastoma, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma intrahepático y extrahepático, tumores desmoides, sarcoma de tejidos blandos o carcinoma adenoide quístico.

[0016] Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de PD-1 o PD-L1 seleccionado de entre pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab, para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cáncer colorrectal.

[0017] En el presente documento también se desvela el uso de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxoetil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, para fabricar un medicamento; y
el uso de un inhibidor de PD-1 o PD-L1 seleccionado de entre pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab para fabricar o elaborar un medicamento para el tratamiento simultáneo, separado o secuencial de la leucemia linfoblástica aguda de células T, la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia linfoblástica crónica, la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena crónica, la eritroleucemia, el cáncer de mama triple negativo, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el melanoma, el cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el cáncer colorrectal, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de cuello uterino, el cáncer de próstata, el cáncer de hígado, el carcinoma oral de células escamosas, el cáncer de piel, el meduloblastoma, el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma intrahepático y extrahepático, los tumores desmoides, el sarcoma de tejidos blandos o el carcinoma adenoide quístico.

[0018] En el presente documento también se desvela el uso de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxoetil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, para fabricar un medicamento; y
el uso de un inhibidor de PD-1 o PD-L1 seleccionado de entre pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab para fabricar un medicamento para el tratamiento simultáneo, separado o secuencial del cáncer colorrectal.

[0019] Otro aspecto de la presente invención es un envase o paquete comercial que incluye una composición separada de cada uno de los agentes terapéuticos junto con instrucciones para su administración simultánea, separada o secuencial para su uso en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de células T, la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia linfoblástica crónica, la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena crónica, la eritroleucemia, el el cáncer de mama triple negativo, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el melanoma, el cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el cáncer colorrectal, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de cuello uterino, el cáncer de próstata, el cáncer de hígado, el carcinoma oral de células escamosas, el cáncer de piel, el meduloblastoma, el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma intrahepático y extrahepático, los tumores desmoides, el sarcoma de tejidos blandos o el carcinoma adenoide quístico.

[0020] Otro aspecto de la presente invención es un paquete comercial que incluye una composición separada de cada uno de los agentes terapéuticos junto con instrucciones para su administración simultánea, separada o secuencial para su uso en el tratamiento del cáncer colorrectal.

[0021] El compuesto 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, (Compuesto A), tiene el número de registro CAS 142138-81-4. De manera alternativa, el compuesto puede denominarse N-[(1S)-2-[[(7S)-6,7-dihidro-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-5H-pirido[3,2-a][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxoetil]-4,4,4-trifluorobutanamida. También pueden usarse otros nombres para identificar inequívocamente el Compuesto A.

[0022] Tal y como se utilizan en el presente documento, los términos 'inhibidor de PD-1' e 'inhibidor de PD-L1' se

refieren a un anticuerpo monoclonal totalmente humano -o una IgG humanizada- y opcionalmente optimizado.

[0023] Los inhibidores de PD-1 incluyen el nivolumab y el pembrolizumab. El nivolumab (Opdivo®) también se conoce como iMDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538 o BMS-936558 y tiene el siguiente número de registro CAS: 946414-94-4. El nivolumab es un anticuerpo monoclonal de IgG4 completamente humano que bloquea específicamente a la PD-1. En los documentos US 8,008,449 y WO2006/121168 se desvelan el nivolumab (clon 5C4) y otros anticuerpos monoclonales humanos que se unen específicamente a PD-1. El pembrolizumab (Keytruda®) (anteriormente, 'lambrolizumab'), también conocido como Merck 3745, MK-3475 o SCH-900475, es un anticuerpo monoclonal de IgG4 humanizado que se une a PD-1. El pembrolizumab se desvela en Hamid, O. et al., New England Journal of Medicine, 2013, 369(2): 134-44; en el documento WO2009/114335; y en el documento US 8,354,509. En los documentos US 8,609,089; US 2010028330 y/o US 20120114649 se desvelan otros anticuerpos anti-PD-1.

[0024] Los inhibidores de PD-L1 incluyen a YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C y MDX-1105. YW243.55.S70 es un anticuerpo anti-PD-LI que se describe en los documentos WO2010/077634 y US20100203056. MDPL3280A (también conocido como RG7446, RO5541267, atezolizumab y Tecentriq™) es un anticuerpo monoclonal de IgG1 completamente humanizado y optimizado para Fc que se une a PD-L1. MPDL3280A y otros anticuerpos monoclonales humanos contra PD-L1 se desvelan en los documentos US 7,943,743 y US 20120039906. MEDI-4736 (también conocido como 'durvalumab') es un anticuerpo monoclonal de IgG1 -optimizado para Fc- contra PD-L1 y se describe en el documento WO2011/066389. MSB-0010718C (también conocido como 'avelumab') es un anticuerpo monoclonal de IgG1 completamente humano contra PD-L1 y se describe en el documento WO2013/079174. MDX-1105, también conocido como 'BMS-936559', es un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 de IgG4 completamente humano que se describe en el documento WO2007/005874.

[0025] Tal y como se utiliza en el presente documento, el término 'paciente' hace referencia a un mamífero, preferiblemente un humano.

[0026] Una 'cantidad terapéuticamente eficaz' o una 'cantidad eficaz' es la dosis del Compuesto A, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, o de una composición farmacéutica que contiene el Compuesto A, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, y la dosis de un inhibidor de PD-1 o PD-L1, o una composición farmacéutica que contiene un inhibidor de PD-1 o PD-L1, que resulta necesaria para inhibir el crecimiento de las células tumorales y eliminar o ralentizar o detener la progresión o desarrollo del cáncer en un paciente. Las dosis del Compuesto A, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, están en un rango de entre 2,5 mg/paciente y 75 mg/paciente una vez al día en días alternos durante un período de cinco días seguido de 'dos días sin dosificación' ('T.I.W.'). A menos que se especifique lo contrario en la etiqueta, las dosis de un inhibidor de PD-1 o PD-L1 están en un rango de 1-3 mg/kg en infusión intravenosa durante 30-60 minutos una vez cada 14-21 días. Las dosis preferidas del Compuesto A, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, están en un intervalo de 10 mg a 50 mg 'T.I.W.'. La dosis exacta requerida para tratar a un paciente y la duración del tratamiento serán determinadas por un médico en base al estadio o fase de la enfermedad y su gravedad, y también en base a las necesidades específicas y la respuesta del paciente en cuestión. La administración de la dosis puede ajustarse para proporcionar al paciente un beneficio terapéutico más óptimo y para gestionar o mejorar cualquier toxicidad relacionada con el fármaco. Los planes o programas de dosificación alternativos, como una vez al día (QD), dos veces al día (B.I.D.), tres veces al día (T.I.D.), la dosificación una vez al día en días alternos (Q2D), o cada tres días (Q3D), pueden resultar adecuados para el Compuesto A. También puede ajustarse la administración de las dosis para los inhibidores de PD-1 o PD-L1, lo cual incluye la suspensión de una dosis o la interrupción permanente de las dosis a fin de controlar o mejorar las toxicidades relacionadas con el fármaco.

[0027] Una terapia combinada de la presente invención se lleva a cabo administrando a un paciente que necesita tratamiento y que tiene leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, eritroleucemia, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de hígado, carcinoma oral de células escamosas, cáncer de piel, meduloblastoma, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma intrahepático y extrahepático, tumores desmoides, sarcoma de tejidos blandos o carcinoma adenoide quístico -y preferiblemente un sarcoma de tejidos blandos-, una cantidad eficaz del Compuesto A, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día en días alternos durante cinco días, seguidos de dos días sin dosificación, cada semana (7 días), durante un ciclo de 28 días, y un inhibidor de PD-1 o PD-L1 en una cantidad de 1-3 mg/kg durante 30-60 minutos una vez cada 14-21 días.

[0028] Los términos 'tratamiento', 'tratar' y 'que trata(n)' pretenden incluir todo el espectro de intervención para el cáncer que padece el paciente, como la administración del compuesto A y de un inhibidor de PD-1 o PD-L1 para aliviar, ralentizar, detener o revertir uno o más de los síntomas y para retrasar, detener o revertir la progresión del cáncer, incluso aunque el cáncer no se elimine realmente.

[0029] Preferiblemente, el compuesto A, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula o

prepara como una composición farmacéutica usando un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable y se administra por diversas vías. Preferiblemente, estas composiciones son de administración oral. Preferiblemente, el inhibidor de PD-1 o PD-L1 se formula como una composición farmacéutica usando un portador farmacéuticamente aceptable y se administra por vía parenteral, preferiblemente por infusión intravenosa. Preferiblemente, estas composiciones pueden ser una composición líquida o de polvo liofilizado. La reconstitución o la dilución para preparar dosis para su administración se realizan de acuerdo con la etiqueta o usando técnicas y habilidades comunes en este campo. Las mencionadas composiciones farmacéuticas y los procesos para prepararlas son bien conocidos en este campo. Ver, por ejemplo, las obras 'Handbook of Pharmaceutical Excipients', 5ª edición, Rowe et al., Eds., Pharmaceutical Press (2006); y 'Remington: The Science and Practice of Pharmacy' (Troy, et al., Eds., 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins (2006)).

[0030] El compuesto A es capaz de reaccionar con una serie de contraiones orgánicos e inorgánicos para formar sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales farmacéuticamente aceptables y la metodología habitual para prepararlas son bien conocidas en este campo. Ver, por ejemplo, P. Stahl, et al., 'Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use', (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., 'Pharmaceutical Salts', Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, nº 1, enero de 1977.

[0031] La eficacia del tratamiento combinado de la invención puede medirse mediante diversas variables o criterios de valoración que se utilizan habitualmente para evaluar los tratamientos contra el cáncer, incluyendo -pero sin limitarse a- la regresión del tumor, la reducción del peso o el tamaño del tumor, el tiempo hasta la progresión, la supervivencia general, la supervivencia sin progresión, la tasa de respuesta global, la duración de la respuesta, la inhibición de la diseminación metastásica sin regresión tumoral, y la imagenología PET/CT.

[0032] Los términos 'combinación', 'combinación terapéutica' y 'combinación farmacéutica' se refieren a una combinación no fija de dosis, opcionalmente envasadas junto con instrucciones para su administración combinada, de manera que los agentes terapéuticos individuales, el Compuesto A, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de PD-1 o PD-L1, pueden administrarse de manera independiente, al mismo tiempo o por separado, en intervalos de tiempo que permiten que los agentes terapéuticos proporcionen un efecto conjunto o cooperativo.

[0033] El término administración 'simultánea' se refiere a la administración del Compuesto A y de un inhibidor de PD-1 o PDL1 a un paciente en una sola acción, de manera que el Compuesto A y un inhibidor de PD-1 o PD-L1 se administran de forma independiente -básicamente al mismo tiempo- o por separado dentro de intervalos de tiempo que permiten que el Compuesto A y un inhibidor de PD-1 o PD-L1 presenten un efecto terapéutico conjunto.

[0034] El término administración 'separada' o 'por separado' se refiere a la administración del Compuesto A y de un inhibidor de PD-1 o PD-L1 a un paciente a partir de formas de dosificación de dosis no fijas, de manera simultánea, de manera básicamente simultánea o de manera secuencial en cualquier orden. Puede haber, o no, un intervalo de tiempo especificado para la administración del Compuesto A y de un inhibidor de PD-1 o PD-L1.

[0035] El término administración 'secuencial' se refiere a la administración del Compuesto A y de un inhibidor de PD-1 o PD-L1 a un paciente a partir de formas de dosificación (separadas) no fijas y en acciones separadas. Las dos acciones de administración pueden estar -o no- unidas o vinculadas por un intervalo de tiempo específico (por ejemplo, administrar el Compuesto A 'T.I.W.' -tres veces por semana- y administrar un inhibidor de PD-1 o PD-L1 durante un tiempo especificado, como una vez cada 14-21 días).

[0036] La frase 'en combinación con' incluye la administración simultánea, separada y secuencial del Compuesto A y de un inhibidor de PD-1 o PD-L1 a un paciente con cáncer que necesita tratamiento, en particular un paciente con cáncer colorrectal.

[0037] El término 'coadministración' o 'administración combinada' abarca la administración de los agentes terapéuticos a un solo paciente, e incluye los regímenes de tratamiento en los que los agentes pueden administrarse por diferentes vías de administración o en diferentes momentos.

[0038] La acción beneficiosa de dos agentes terapéuticos que producen un efecto en un solo paciente que es mayor que la mera suma de los efectos de cada agente administrado por sí solo puede calcularse, por ejemplo, utilizando métodos adecuados conocidos en este campo, como la ecuación Sigmoid-Emax (Holford y Scheiner, 'Clin. Pharmacokinet.', 1981, 6: 429-453), la ecuación de aditividad de Loewe (Loewe y Muischenk, 'Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.', 1926, 114: 313-326), la ecuación del efecto mediano (Chou y Talalay, 'Adv. Enzyme Regul.', 1984, 22: 27-55), y el método de independencia de Bliss, u otros equivalentes conocidos. Cada ecuación puede aplicarse a los datos experimentales para generar el correspondiente gráfico que ayude a evaluar y a clasificar los efectos de una combinación de fármacos como 'acumulativos' o 'aditivos', 'aditivos dentro de un rango biológicamente relevante', 'menos que aditivos' o 'más que aditivos'.

[0039] El papel oncogénico de Notch se documentó por primera vez en una leucemia humana de células T que incluía una translocación del dominio intracelular de Notch 1 a la región promotora del receptor-β de células T, lo que

daba lugar a la sobreexpresión del dominio intracelular de Notch1 (Grabher et al. Nature Review Cancer, 2006(6):347-359; Weng et al., Science, 2004(306):269-271). La sobreexpresión del dominio intracelular de Notch1 en las células progenitoras hematopoyéticas de ratones hacía que estos presentaran una leucemia linfoblástica aguda de células T similar a la de los humanos. Además de la leucemia linfoblástica aguda de células T, cada vez hay más evidencias de que las señales Notch son oncogénicas en otros tipos de cáncer a través de múltiples mecanismos, que incluyen la amplificación del receptor y la sobreexpresión de ligandos y/o receptores, incluyendo la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia linfoblástica crónica (Rosati et al, 'Blood', 2009(113): 856-865), la leucemia mielógena aguda (Sliwa et al., 'Int. J. Clin. Exp. Pathol.', 2014(7(3)): 882-889), la leucemia mielógena crónica (Nakahara et al., 'Blood', 2010(115(14)): 2872-2881), y la eritroleucemia (Robert-Moreno et al., 'Leukemia', 2007(21): 1496-1503). La señalización Notch constitutiva y aberrante debido a la mutación o la sobreexpresión de ligandos y/o receptores también está implicada en una serie de tumores sólidos malignos, como el cáncer de mama triple negativo (Stoeck et al., 'Cancer Discovery', 2014(4): 1154-1167), el cáncer de mama, el cáncer de ovario (Park et al., 'Cancer Research', 2006(66):6312-6318), el melanoma (Gast et al., 'Genes. Chromosomes & Cancer', 2010(49):733-745), el cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón de células no pequeñas o cáncer pulmonar no microcítico (Westhoff et al., PNAS, 2009(106):22293-22298), el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el cáncer colorrectal, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer cervical o cáncer de cuello uterino, el cáncer de próstata, el cáncer de hígado, el carcinoma (oral) de células escamosas, el cáncer de piel y el meduloblastoma (Rangathan et al., 'Nature Review Cancer', 2011(11):338-351 e información suplementaria S1 (tabla)). La señalización Notch constitutiva y aberrante debido a la mutación o la sobreexpresión de ligandos y/o receptores también está implicada en el angiosarcoma (Ravi et al, 'J. Clin. Oncol.', 2007, (25(18S, suplemento del 20 de junio)): resumen 10030), el rabdomiosarcoma (Belyea et al., 'Clin. Cancer. Res.', 2011(17(23)): 7324-7336; Roma et al., 'Clin. Cancer. Res.', 2011(17(3)): 505-513), el liposarcoma ('J. Clin. Oncol.', 2009, (27(15S, Suplemento)): resumen 10526), el histiocitoma fibroso maligno (Wang et al., 'Cancer Res.', 2012, (72): 1013-1022), el carcinoma hepatocelular (Villanueva et al., 'Gastroenterology', 2012, (143): 1660-1669), el colangiocarcinoma intrahepático y extrahepático (Wu et al., 'Int. J. Exp. Pathol.', 2014, (7(6)): 3272-3279; Sekiya et al., 'J. Clin. Invest.', 2012, (122(11)): 3914-3918; Yoon et al., 'World J. Gastroenterol.', 2011, (17(35)): 4023-4030), y el carcinoma adenoide quístico (Bell et al., 'Annals of Diagnostic Pathology', 2014, (18): 10-13; Stoeck et al., 'Cancer Discov.', 2014, (4): 1154-1167).

[0040] La naturaleza del cáncer es multifactorial. En circunstancias apropiadas pueden combinarse agentes terapéuticos con diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, sólo considerar una combinación de agentes terapéuticos con diferentes modos de acción no da lugar necesariamente a combinaciones con efectos ventajosos. Se prefieren los agentes terapéuticos específicos que ofrezcan efectos beneficiosos demostrados (un efecto terapéutico como una mayor eficacia y/o una menor toxicidad) en comparación con la monoterapia de solo uno de los agentes terapéuticos.

[0041] Se cree que la combinación de la presente invención es adecuada para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de células T, la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia linfoblástica crónica, la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena crónica, la eritroleucemia, el cáncer de mama triple negativo, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el melanoma, el cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de cuello uterino, el cáncer de próstata, el cáncer de hígado, el carcinoma oral de células escamosas, el cáncer de piel, el meduloblastoma, el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma intrahepático y extrahepático, los tumores desmoides, el sarcoma de tejidos blandos y el carcinoma adenoide quístico, y es particularmente adecuado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos que no han tenido éxito con las terapias estándar. Esto incluye a los pacientes con un cáncer que muestra resistencia a la monoterapia o que muestra resistencia a las combinaciones diferentes a las de la presente invención.

[0042] Los términos 'respuesta completa' (RC), 'respuesta parcial' (RP), 'enfermedad progresiva' (EP), 'enfermedad estable' (ES) y 'respuesta objetiva' (RO) se utilizan de acuerdo con las definiciones de RECIST v1.1, Eisenhauer et al., 'European Journal of Cancer', 2009, 45, 228-247.

[0043] La frase 'tiempo hasta la progresión de la enfermedad' (TTP) se refiere al tiempo -medido generalmente en semanas o meses- que transcurre desde el momento del tratamiento inicial hasta la progresión del cáncer (ver la definición de RECIST v1.1 para 'enfermedad progresiva'), el cual supone un aumento de al menos un 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña del estudio (esto incluye la suma de referencia si es la más pequeña del estudio). Además del aumento relativo de un 20%, la suma también debe mostrar un aumento absoluto de al menos 5 mm. La aparición de una o más lesiones nuevas también se considera una progresión. Es un médico clínico experto quien evalúa esta progresión.

[0044] La frase 'extender el TTP' hace referencia a aumentar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en un paciente tratado con respecto a i) un paciente no tratado, o ii) un paciente tratado sólo con el Compuesto A o con un inhibidor de PD-1 o PD-L1.

[0045] El término 'supervivencia' se refiere a que el paciente siga vivo, e incluye la supervivencia general y también la supervivencia sin progresión.

[0046] El término 'supervivencia global o general' se refiere a que el paciente sigue vivo durante un período de tiempo definido, como 1 año, 5 años, etc., desde el momento del diagnóstico o el tratamiento.

[0047] El término 'supervivencia sin progresión' se refiere a que el paciente sigue vivo sin que el cáncer progrese.

[0048] Tal y como se utiliza en el presente documento, la frase 'aumentar o alargar la supervivencia' se refiere a aumentar la supervivencia general o la supervivencia sin progresión en un paciente tratado, con respecto a i) un paciente no tratado, ii) un paciente tratado con menos que el Compuesto A y un inhibidor de PD-1 o PD-L1, o iii) un protocolo de tratamiento de control. La supervivencia se controla o monitoriza durante un peíodo de tiempo definido, por ejemplo un mes, seis meses, 1 año, 5 años o 10 años, etc., tras el inicio del tratamiento o tras el diagnóstico inicial del cáncer.

[0049] Los términos 'tumor primario' o 'lesión primaria' hacen referencia al cáncer original y no a un tumor metastásico o a una lesión metastásica localizados en otro tejido, órgano o zona del cuerpo del paciente.

[0050] En una realización, la dosis del Compuesto A se aumenta hasta que se alcanza la 'dosis máxima tolerada', y se administra un inhibidor de PD-1 o PD-L1 de la presente invención con una dosis fija. De manera alternativa, el Compuesto A puede administrarse con una dosis fija y puede aumentarse la dosis del inhibidor de PD-1 o PD-L1. Cada paciente puede recibir dosis del Compuesto A y/o de un inhibidor de PD-1 o PD-L1 ya sea a diario o de forma intermitente. La eficacia del tratamiento puede determinarse en diversos estudios, por ejemplo después de 12, 18 o 24 semanas, mediante la evaluación de los resultados de los síntomas cada 6 semanas.

[0051] El compuesto A puede prepararse siguiendo los procedimientos que se describen en el documento WO 2013/016081.

[0052] Un inhibidor de PD-1 o PD-L1 puede prepararse mediante los procedimientos que se describen en los documentos US 8,008,449 y WO2006/121168; Hamid, O. et al., New England Journal of Medicine, 2013, 369 (2): 134-44; WO2009/114335, y US 8,354,509; US 8,609,089, US 2010028330, y/o US 20120114649; WO2010/077634; US2010203056; US 7,943,743; US 20120039906; WO2011/066389; WO2013/079174; y WO2007/005874; o mediante procedimientos bien conocidos y que utilizan de manera rutinaria los expertos en la materia.

[0053] Los ejemplos que se ofrecen a continuación ilustran la actividad del Compuesto A por sí solo, de un inhibidor de PD-1 por sí solo, o de un inhibidor de PD-L1 por sí solo, y de la combinación del Compuesto A y de un inhibidor de PD-1 o PD-L1.

Ejemplo biológico 1

Estudio 'in vivo':

[0054] Para los estudios 'in vivo', se implantan 1 x 10^6 células CT26 (ATCC®CRL2639™), una línea celular de cáncer colorrectal, en 0,2 mL de solución salina equilibrada de Hank (HBSS) mediante inyección subcutánea en la pata trasera de ratones hembra BALB/C de 6-8 semanas de edad (Harlan Laboratories). Los ratones se alimentan 'ad libitum' con comida normal. El tratamiento se inicia en el 6º día de la implantación del tumor con la administración oral (gavaje o alimentación con una sonda) del Compuesto A en un 1% de carboximetilcelulosa sódica (Na-CMC) en un 0,25% de Tween® 80, o con la inyección intraperitoneal de anticuerpos anti PD-L1 de ratón (10F.9 G2, Catálogo BioXcell #: BE0101) en solución salina tamponada con fosfato (PBS), o con la inyección intraperitoneal de anticuerpos anti PD-1 de ratón (CD279) (Clon: RMP1-14, BioXCell #: BP0146-R) en PBS o en su respectivo vehículo o portador en un volumen de 0,2 mL. El Compuesto A se administra en una cantidad de 8 mg/kg en un programa u horario de lunes, miércoles y viernes durante 2 semanas y el 10F.9G2 y el RMP1-14 se administran en una cantidad de 250 µg/dosis/animal en un programa de lunes y jueves durante 2 semanas.

[0055] El crecimiento tumoral y el peso corporal se monitorizan a lo largo del tiempo para evaluar la eficacia y los signos o señales de toxicidad. Se realizan mediciones bidimensionales de los tumores dos veces por semana y se calculan los volúmenes tumorales según la siguiente fórmula: (Volumen tumoral) = [(L) x (W2) x (Il/6)], donde L es la longitud del eje medio y W es la anchura del eje medio. Los datos del volumen tumoral se transforman a una escala logarítmica para igualar la varianza o desviación a lo largo del tiempo y entre los grupos de tratamiento. Los datos de volumen logarítmicos se analizan con un análisis de las mediciones -repetidas bidireccionalmente- de la varianza según el tiempo y el tratamiento utilizando los procedimientos MIXED™ del 'software' SAS™ (versión 8.2). El modelo de correlación para las mediciones repetidas es la potencia espacial. En la Tabla 1 se muestran las medias de mínimos cuadrados del análisis de mediciones repetidas, convertidas antilogarítmicamente a la escala de volumen tumoral. En la Tabla 2 se muestran los valores P para comparar cada pareja de grupos en el 20º día del estudio. Los grupos de prueba son:

1: 1% de CMC/0,25% de Tween® 80/0,05% de antiespumante; lunes-miércoles-viernes x2, PO / PBS, lunes-jueves x2, IP

2: Compuesto A, 8 mg/kg, lunes-miércoles-viernes x2, PO

3: Compuesto B (PD-L1), 250 µg/dosis, lunes-jueves x2, IP

4: Compuesto C (PD-1), 250 µg/dosis, lunes-jueves x2, IP

5: Compuesto A, 8 mg/kg, lunes-miércoles-viernes x2, PO / Compuesto B (PD-L1), 250 µg/dosis, lunes-jueves x2, IP

6: Compuesto A, 8 mg/kg, lunes-miércoles-viernes x2, PO / Compuesto C (PD-1), 250 µg/dosis, lunes-jueves x2, IP

[0056] El crecimiento tumoral y el peso corporal se monitorizan a lo largo del tiempo para evaluar la eficacia y los signos o señales de toxicidad. Se realizan mediciones bidimensionales de los tumores dos veces por semana y se calculan los volúmenes tumorales según la siguiente fórmula: (Volumen tumoral) = [(L) x (W2) x (Il/6)], donde L es la longitud del eje medio y W es la anchura del eje medio. Los datos del volumen tumoral se transforman a una escala logarítmica para igualar la varianza o desviación a lo largo del tiempo y entre los grupos de tratamiento. Los datos de volumen logarítmicos se analizan con un análisis de las mediciones -repetidas bidireccionalmente- de la varianza según el tiempo y el tratamiento utilizando los procedimientos MIXED™ del 'software' SAS™ (versión 8.2). El modelo de correlación para las mediciones repetidas es la potencia espacial. Los grupos tratados se comparan con el grupo de control en cada punto temporal. El procedimiento MIXED™ también se usa por separado para cada grupo de tratamiento para calcular las medias ajustadas y los errores estándar en cada punto temporal. Ambos análisis tienen en cuenta la autocorrelación en cada animal y la pérdida de datos que se produce cuando los animales con tumores grandes se retiran del estudio de forma temprana. Las medias ajustadas y los errores estándar se representan para cada grupo de tratamiento en función del tiempo. La actividad antitumoral se expresa como el porcentaje de volumen tumoral para el tratamiento en comparación con el control (% T/C) y se calcula comparando el volumen tumoral del grupo de tratamiento con el grupo de tratamiento con vehículo o portador. El porcentaje de T/C y el valor de significación o significancia estadística (valor p) para los grupos de tratamiento se miden básicamente tal y como se ha descrito anteriormente y se resumen en la Tabla 2.

Tabla 1. Volumen tumoral (mm^3): media geométrica

	Días de estudio				
Grupo	8	10	14	17	20
1. Vehículo	52,92	99,25	486,99	1045,42	1643,20
2. Compuesto A	47,96	88,80	376,50	751,13	1227,40
3. Compuesto B	49,82	96,48	378,49	790,67	1313,36
4. Compuesto C	45,30	87,73	241,50	491,72	622,56
5. Compuesto A+B	42,79	88,58	221,73	321,19	472,83
6. Compuesto A+C	47,88	102,62	245,30	501,45	569,20

Tabla 2

Volumen tumoral; comparación de todos los pares; valor p					
Grupo	2. Compuesto A	3. Compuesto B	4. Compuesto C	5. Compuesto A+B	6. Compuesto A+C
1. Vehículo	0,26	0,362	<0,001	<0,001	<0,001
2. Compuesto A		0,828	0,009	<0,001	0,001
3. Compuesto B			0,005	<0,001	<0,001
4. Compuesto C				0,036	0,455
5. Compuesto A+B					0,17

[0057] La Tabla 2 muestra que, en esta prueba, la combinación del Compuesto A y la PD-L1 (Grupo 5) mostró resultados de inhibición del crecimiento tumoral estadísticamente significativos respecto al Compuesto A (Grupo 2) y la PD-L1 (Grupo 3) por sí solos. La combinación del Compuesto A y la PD-1 (Grupo 6) mostró resultados de inhibición del crecimiento estadísticamente significativos respecto al Compuesto A (Grupo 2) solo, pero no respecto a la PD-1 (Grupo 4) sola.

Análisis de la combinación

[0058] Usando el análisis de mediciones repetidas descrito anteriormente, en el 20º día del estudio se utiliza una declaración de contraste para verificar un efecto de interacción, utilizando para ello los dos tratamientos específicos (Compuesto A y PD-L1) combinados. Esta prueba es estadísticamente significativa, con p = 0,008, lo cual demuestra una actividad mejor que la meramente aditiva o acumulativa, es decir, demuestra una actividad sinérgica, ya que el volumen tumoral promedio estimado en el grupo de combinación (298 mm^3) es menor que el volumen tumoral aditivo esperado según el método de independencia de Bliss (1134 x 1069 / 1448 = 837 mm^3).

[0059] Usando el análisis de mediciones repetidas descrito anteriormente, en el 20º día del estudio se utiliza una declaración de contraste para verificar un efecto de interacción, utilizando para ello los dos tratamientos específicos (Compuesto A y PD-1) combinados. Esta prueba no es estadísticamente significativa, con p = 0,769, lo cual demuestra un efecto aditivo, ya que el volumen tumoral promedio estimado en el grupo de combinación (431 mm^3) está cerca del volumen tumoral aditivo esperado según el método de independencia de Bliss (526 x 1069 / 1448 = 389 mm^3).

Análisis de los mecanismos

[0060] Para el análisis de los mecanismos, el 20º día se extirpan los tumores CT-26, 1h después de la última dosis del compuesto A. Se corta un pequeño trozo de aproximadamente 30 mg y se guarda en RNALater para el análisis de la expresión génica. El resto del tumor se procesa para el análisis de la citometría de flujo.

Citometría de flujo

[0061] Los tumores se pesan y después se homogeneizan en 5 ml de medio completo a 4º C (CM; RPMI-1640/10% de suero bovino fetal (FBS)) a través de filtros o coladores de 100 µm para obtener suspensiones unicelulares. Las células se centrifugan durante 5 minutos a 466 x g, 4°C; los gránulos se vuelven a suspender en CM fresco (0,5 – 3 ml, dependiendo del volumen de los gránulos), y las células se cuentan utilizando un Vi-Cell XR (Beckman Coulter). Se transfiere un número igual de células totales por tumor (10 x 10^6) a diversas microplacas de 96 pocillos de fondo en V (Fisher Scientific). Las células se centrifugan (700 x g, 3 min., 4°C) y se vuelven a suspender en 100 µl de bloque de Fc de 1 µg/ml en CM (anti-CD 16/32 (clon 2.4G2); Tonbo Biosciences) durante 30 minutos en hielo. Las células se centrifugan (700 x g, 3 minutos, 4°C) y se vuelven a suspender en 100 µl de uno de los diversos cócteles de anticuerpos marcadores de superficie conjugados con fluocromo [anti-CD3 (clon 145-2C11), -Ly-6G (clon 1A8), -CD11c (clon HL3), -CD45 (clon 30-F11) (BD Biosciences), anti-CD8 (clon 53-6.7) (Biolegend), -CD11b (clon M1/70), -CD3 (clon 145-2C11), -F4/80 (clon BM8), -CD4 (clon RM4-5), (eBioscience)] que contienen un tinte o colorante de viabilidad fijable (eBioscience) y se incuban en hielo durante 30 minutos a cubierto de la luz. Las células se lavan dos veces con 200 µl de CM y se centrifugan (700 x g, 3 min., 4°C). Tras el segundo lavado, las células se fijan, se permeabilizan y se tiñen intracelularmente para Ki67 (clon SolA15) (eBioscience) usando el 'Foxp3/Transcription

Factor Staining Buffer Set' (eBioscience) y siguiendo las instrucciones del fabricante con las modificaciones indicadas. En pocas palabras, las células se fijan en 100 µl/pocillo durante 30 minutos, a lo que sigue un 'buffer' o tampón de permeabilización de 100 µl/pocillo con o sin tinción intracelular (dependiendo del panel de tinción utilizado) durante 30 minutos. Las células se lavan dos veces con 200 µl de tampón de permeabilización 1X y se centrifugan (700 x g, 3 min., 4°C), a lo que sigue una resuspensión en PBS con un 2% de FBS. Se captan o registran 1 x 10^6 eventos -excluyendo los desechos- para cada muestra usando un citómetro LSR II de 10 canales (BD Biosciences) y se analizan usando el 'software' FlowJo V.10.0.8. Los datos se representan como el porcentaje de células tumorales, con las excepciones señaladas, en las que se representan como el porcentaje de la población madre o población original. Para el análisis estadístico entre los grupos con vehículo y los grupos de tratamiento se usa el 'test o prueba t' 'post-hoc' tras el análisis de la varianza o ANOVA. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3

Población	Vehículo		Compuesto A		Compuesto B PD-L1 (10F.9G2)		Compuesto C PD-1 (RMPI-14)		Compuesto A + PD-L1 (10F.9G2)		Compuesto A + PD-1 (RMP1-14)	
	% medio ± SEM	Valor p	% medio ± SEM	Valor p	% medio ± SEM	Valor p	% medio ± SEM	Valor p	% medio ± SEM	Valor p	% medio ± SEM	Valor p
CD4+/Ki67+ (% de CD4+)	5,7 ± 0,9	n.s.	7,6 ± 0,5	n.s.	8,8 ± 1,2	0,022	13,7 ± 2,0	<0,001	14,1 ± 1,2	<0,001	16,3 ± 1,4	<0,001
CD8+/Ki67+ (% de CD8+)	21,8 ± 3,6	n.s.	23,1 ± 2,0	n.s.	24,1 ± 1,9	n.s.	32,1 ± 4,0	0,017	31,5 ± 1,2	0,005	34,4 ± 2,5	0,002
CD11b+ (% de tumor)	1,8 ± 0,2	n.s.	2,9 ± 0,2	0,002	2,1 ± 0,2	n.s.	3,9 ± 0,3	<0,001	4,4 ± 0,5	<0,001	4,2 ± 0,6	<0,001
CD11b+F4/80+ (% de tumor)	0,62 ± 0,11	n.s.	0,89 ± 0,15	-	0,67 ± 0,07	n.s.	1,87 ± 0,18	<0,001	1,75 ± 0,28	<0,001	1,77 ± 0,33	<0,001
CD11c+ (% de tumor)	0,24 ± 0,04	n.s.	0,42 ± 0,06	0,035	0,27 ± 0,03	n.s.	0,31 ± 0,05	n.s.	0,46 ± 0,08	0,039	0,32 ± 0,07	n.s.
CD11b+Ly-6G+F4/80 (% de tumor)	0,61 ± 0,08	n.s.	1,12 ± 0,08	<0,001	0,76 ± 0,07	n.s.	0,99 ± 0,10	0,003	1,29 ± 0,16	<0,001	1,29 ± 0,19	<0,001

[0062] Los datos de la Tabla 3 muestran una elevada respuesta inflamatoria, demostrada por las CD4+Ki67+ intratumorales (células T CD4+ activadas), las CD8+Ki67+ (células T CD8+ activadas), las CD11b+ (células mieloides), los CD11b+F4/80+ (macrófagos), las CD11c+ (células dendríticas) y los CD11b+Ly-6G+F4/80- (neutrófilos).

Análisis de la expresión génica

[0063] Para el aislamiento del ARN del tumor, se cortan aproximadamente 30 mg de tejido. El ARN se extrae mediante el RNeasy Protocol (versión de enero de 2002) utilizando placas de columna de 96 pocillos RNeasy (Qiagen, Valencia, California, Estados Unidos; Cat# 74182) y el colector de vacío QiaVac 96 a 15 psi de vacío. En pocas palabras, los tejidos se homogeneizan en 800 µL de Buffer-RLT que contiene un 1% de β-mercaptoetanol en tubos de 2 mL de Lysing Matrix-D® (MP Biomedicals, Solon, Ohio, Estados Unidos; Cat# 6913-500, Lot# 6913-500-120156) en FP120 (ThermoFisher Scientific, Waltham, Massachusetts, Estados Unidos; Cat# 6001-120) o FastPrep-24 (MP Biomedicals; Cat#116003500) a una velocidad de 6.0 en dos mezclados de 30 segundos cada uno. Los

tubos se centrifugan a 14 000 revoluciones por minuto (RPM) durante 30 minutos. Se extraen entre 400 y 600 µL de sobrenadante y se mezclan con volúmenes iguales de etanol al 70% (Decon Labs, King of Prussia, Pensilvania, Estados Unidos; Cat#2401), y se transfieren a una placa RNeasy de 96 pocillos. Cualquier ADN potencialmente contaminante se elimina mediante una digestión adicional con DNasa-I (Qiagen, Cat# 79254) en la columna según el protocolo del proveedor. El ARN total se extrae en dos alícuotas de 40 µL de agua libre de DNasa/RNasa. La concentración de ARN total se calcula utilizando el espectrofotómetro Nanodrop ND-1000 mediante absorbancia a 260nM (Thermo Scietific). El ARN total se guarda a -80°C hasta que se necesite para la síntesis de ADNc.

[0064] El kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad (Applied Biosystems, Framingham, Massachusetts, Estados Unidos; Cat# 4368813) se utiliza para realizar la transcripción inversa de 3 µg de ARN total en un volumen final de 100 µL en placas de PCR de 96 pocillos (Molecular Bioproducts, San Diego, California, Estados Unidos; Cat# 3419) utilizando el GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems) con los siguientes parámetros: 25°C durante 10 minutos, 37°C durante 2 horas y 4°C 'hasta el infinito' ('for infinity'). Para el almacenamiento a largo plazo, el ADNc se almacena a -30°C, y el ARN total se almacena a -80°C.

[0065] Para el procedimiento Taqman, se diluyen 100 µL de ADNc con 200 µL de agua libre de RNasa/DNasa en una placa Clear Optical Reaction de 96 pocillos (Applied Biosystems, Cat# 4306737) y se transfieren a tubos de 2 mL libres de RNasa/DNasa (Ambion, Cat# AM12475). Se lleva a cabo la reacción Taqman usando Universal Buffer 2x (Applied Biosystems, Cat# 4318157) en un volumen final de 20 µL en una placa Clear Optical Reaction de 384 pocillos (Applied Biosystems, Cat# 4309849). Las muestras se distribuyen con la Tecan Automated Pipetting Workstation (Tecan US Inc., Durham, Carolina del Norte, Estados Unidos; modelo: Freedom Evo-100 o Evo-150), y las placas se leen con el lector de placas ABI Prism 9700HT SDS utilizando los siguientes ajustes de protocolo: 50°C durante 2 minutos, 95°C durante 10 minutos y 40 ciclos a 95°C durante 15 segundos y 60°C durante 1 minuto. Los valores absolutos de C_T se normalizan según un método basado en curvas estándar. Todos los cálculos se realizan en una plantilla de hoja de cálculo de Microsoft Excel, y el porcentaje (%) de inhibición se calcula a partir de los valores de control. La significación estadística se analiza en la versión 11 del JMP Software (SAS, Cary, Carolina del Norte, Estados Unidos). Los resultados se describen en la Tabla 4 como cambios múltiplos en comparación con el control con vehículo. Se muestran los valores estadísticamente significativos de ≥1,5 veces (1,5X). No hay cambios significativos en la expresión de los genes examinados en los grupos de tratamiento con el Compuesto A y la PD-L1 solos. Los datos muestran un aumento de la expresión de los genes en relación con la inflamación intratumoral y la activación de las células T cuando el compuesto A se combina con anticuerpos de PD-L1 o PD-1. Todos los cebadores y las sondas Taqman que se mencionan a continuación se adquirieron a Applied Biosystems Inc. (ABI) y su número de catálogo aparece en la tabla como ABI#, junto con el resumen de los resultados.

Tabla 4

Gen	PD-L1 + Compuesto A	PD-1	PD-1 + Compuesto A	ABI #
Ccl2		1,5x		Mm00441242_m1
Ccl3		2,4x		Mm00441259_g1
Ccl4		2,4x		Mm00443111_m1
Ccl5	6,5x	4,1x	4,6x	Mm01302427_m1
Infy	4,6x	4,8x	4,4x	Mm01168134_m1
Il2	6,6x	3,5x	4,1x	Mm00434256_m1
Il4	5,9x	2,6x	4,1x	Mm00445259_m1
Il5	2,4x			Mm00439646_m1
Il10		2,0x		Mm01288386_m1
Il12b	2,9x	2,1x		Mm01288989_m1
Il13	11,2x	5,0x	8,0x	Mm00434204_m1
Tnfα	2,6x	2,2x		Mm00443260_g1
Gzmb	2,0x	2,3x	2,3x	Mm00442834_m1
Tgfbr1			1,2x	Mm00436964_m1
Tgfbr2	2,4x			Mm03024091_m1
Pd-l1	3,2x	2,7x	3,2x	Mm00452054_m1
Pd-l2	11,0x	7,1x	6,8x	Mm00451734_m1
Pd-1	2,9x	3,5x		Mm01285676_m1
Arg	2,1x			Mm00477592_m1
iNos	5,8x	4,7x	5,9x	Mm00440502_m1
Ido	4,6x	3,5x	4,9x	Mm00492590_m1
Icam	2,5x	2,0x	1,9x	Mm00516023_m1
Cd3e		3,2x		Mm01179194_m1
Cd4	3,1x	2,6x		Mm00442754_m1
Cd8b1	3,2x	3,3x		Mm00438116_m1

(continúa)

Gen	PD-L1 + Compuesto A	PD-1	PD-1 + Compuesto A	ABI #
Cd20	8,9x			Mm00545909_m1
Cd45		1,7x		Mm01293577_m1
Cd68	1,6x		1,6x	Mm03047343_m1
Cd69	1,8x	1,7x		Mm01183378_m1
Cd86	2,0x	1,6x		Mm00444543_m1
Foxp3	2,8x	2,1x	2,4x	Mm00475162_m1
Icos	4,0x	2,7x	2,8x	Mm00497600_m1
Lag3	2,9x	2,7x		Mm00493071_m1
Tim3	2,3x	2,2x	2,1x	Mm00454540_m1
Tim4		2,8x	2,3x	Mm00724709_m1
Cd40l	4,3x	2,7x	2,8x	Mm00441911_m1
Cd200r1	2,1x	1,8x	1,7x	Mm00491164_m1
Tnfsf4(Ox40l)	1,8x		2,0x	Mm00437214_m1
Tnfsf18(Gitrl)	2,2x		1,9x	Mm00839222_m1
Tnfrsf4(Ox40)	2,2x	1,7x	1,6x	Mm00442039_m1
Tnfrsf18(Gitr)	2,5x	2,2x	2,0x	Mm00437136_m1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de 4,4,4-trifluoro-N-[(lS)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar el cáncer, de manera que dicho cáncer se selecciona de un grupo que incluye los siguientes: leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, eritroleucemia, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de hígado, carcinoma oral de células escamosas, cáncer de piel, meduloblastoma, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma intrahepático y extrahepático, tumores desmoides, sarcoma de tejidos blandos y carcinoma adenoide quístico; de manera que el método incluye administrar 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxoetil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 seleccionado de un grupo que incluye pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab.

2. Un inhibidor de PD-1 o PD-L1, seleccionado de un grupo que incluye pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab, para su uso en un método para tratar el cáncer, de manera que dicho cáncer se selecciona de un grupo que incluye los siguientes: leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, eritroleucemia, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de hígado, carcinoma oral de células escamosas, cáncer de piel, meduloblastoma, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma intrahepático y extrahepático, tumores desmoides, sarcoma de tejidos blandos y carcinoma adenoide quístico; de manera que el método incluye administrar un inhibidor de PD-1 o PD-L1 seleccionado de entre pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab en combinación con 4,4,4-trifluoro-N-[(lS)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma.

3. Una combinación de 4,4,4-trifluoro-N-[(lS)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, y un inhibidor de PD-1 o PDL1 seleccionado de entre pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab, para uso simultáneo, separado o secuencial, y en combinación, para tratar un cáncer seleccionado de un grupo que incluye los siguientes: leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, eritroleucemia, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de hígado, carcinoma oral de células escamosas, cáncer de piel, meduloblastoma, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma intrahepático y extrahepático, tumores desmoides, sarcoma de tejidos blandos y carcinoma adenoide quístico.

4. Un producto que contiene 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, y un inhibidor de PD-1 o PD-L1 seleccionado de entre pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cáncer, de manera que dicho cáncer se selecciona de un grupo que incluye los siguientes: leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, eritroleucemia, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de hígado, carcinoma oral de células escamosas, cáncer de piel, meduloblastoma, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma intrahepático y extrahepático, tumores desmoides, sarcoma de tejidos blandos y carcinoma adenoide quístico.

5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o la combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, o el producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, de manera que el cáncer es un cáncer colorrectal.

6. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 5, o la combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 5, o el producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, de manera que la cantidad de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxoetil]butanamida, o de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, es de entre 2,5 mg y 75 mg, y opcionalmente de entre 10 mg y 50 mg, y se usa una vez al día en días alternos durante un período de cinco días seguido de dos días sin dosificación (T.I.W.).

7. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 y 6, o la combinación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3, 5 y 6, o el producto para su uso de acuerdo con cualquiera

de las reivindicaciones 4-6, de manera que la cantidad del inhibidor de PD-1 o PD-L1 es de entre 1 mg/kg y 3 mg/kg, y se administra mediante infusión intravenosa durante 30-60 minutos una vez cada 14-21 días.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 5-7, o la combinación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5-7, o el producto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-7, de manera que la 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxoetil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, se formula o prepara para su administración oral.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 5-8, o la combinación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5-8, o el producto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-8, de manera que el inhibidor de PD-1 o PD-L1 se formula para su infusión intravenosa.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, la combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, o el producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, de manera que la cantidad del inhibidor de PD-1 o PD-L1 es de entre 1 mg/kg y 3 mg/kg, y la infusión intravenosa se administra durante 30-60 minutos una vez cada 14-21 días.

11. Un envase o paquete comercial, que incluye:

una composición farmacéutica que comprende 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxoetil]butanamida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma;
una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PD-1 o PD-L1 seleccionado de entre pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab; e
instrucciones para su administración simultánea, separada o secuencial para su uso en un método para tratar el cáncer, de manera que dicho cáncer se selecciona de un grupo que incluye los siguientes: leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, eritroleucemia, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de hígado, carcinoma oral de células escamosas, cáncer de piel, meduloblastoma, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma intrahepático y extrahepático, tumores desmoides, sarcoma de tejidos blandos y carcinoma adenoide quístico.