

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 027 841**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/664 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.04.2021** **PCT/SE2021/050338**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.10.2021** **WO21211039**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2021** **E 21787576 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2025** **EP 4135849**

54 Título: **Terapia de combinación de MIV-818/lenvatinib para el cáncer hepático**

30 Prioridad:

15.04.2020 SE 2050430

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

17.06.2025

73 Titular/es:

MEDIVIR AB (100.00%)

Box 1086

141 22 Huddinge, SE

72 Inventor/es:

ÖBERG, FREDRIK

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 3 027 841 T3

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

DESCRIPCIÓN

Terapia de combinación de MIV-818/lenvatinib para el cáncer hepático

5 Campo de la invención

La invención se refiere a una terapia de combinación para el cáncer, y más específicamente a regímenes de tratamiento y productos que utilizan el inhibidor de quinasa lenvatinib y el nucleótido fosforamidato de troxacitabina MIV-818 para el cáncer de hígado y las metástasis hepáticas.

10 Antecedentes de la invención

El cáncer de hígado (o cáncer hepático) es un cáncer que se origina en el hígado. El cáncer de hígado primario es el quinto cáncer más frecuentemente diagnosticado en todo el mundo y la segunda causa principal de muerte por cáncer. Los cánceres de hígado son tumores malignos que crecen sobre la superficie o en el interior del hígado. Se forman a partir del hígado mismo o a partir de estructuras dentro del hígado, incluyendo vasos sanguíneos o el conducto biliar.

La causa principal del cáncer de hígado es la infección vírica por virus de la hepatitis B o virus de la hepatitis C. El cáncer normalmente se forma secundariamente a cirrosis causada por estos virus. Por este motivo, las tasas más altas de cáncer de hígado ocurren donde estos virus son endémicos, incluyendo el Asia oriental y el África subsahariana. Los cánceres de hígado no deben confundirse con las metástasis hepáticas, también conocidas como cáncer hepático secundario, que es un cáncer que se origina en órganos en otros sitios del cuerpo y que migran hasta el hígado.

El cáncer de hígado más frecuente, que supone aproximadamente el 75 % de todos los cánceres de hígado primarios, es el carcinoma hepatocelular (CHC). El CHC es un cáncer formado por células hepáticas, conocidas como "hepatocitos", que se vuelven malignos. Otro tipo de cáncer formado por células hepáticas es el hepatoblastoma, que está formado específicamente por células hepáticas inmaduras. Es un tumor maligno raro que se desarrolla principalmente en niños y supone aproximadamente el 1 % de todos los cánceres pediátricos y el 79 % de todos los cánceres de hígado primarios en niños de menos de 15 años de edad.

El cáncer de hígado también puede formarse a partir de otras estructuras dentro del hígado, tales como el conducto biliar, vasos sanguíneos y células inmunitarias. El cáncer del conducto biliar (colangiocarcinoma y cistadenocarcinoma colangiocelular) supone aproximadamente el 6 % de los cánceres de hígado primarios. También existe un tipo variante de CHC que consiste en tanto CHC como colangiocarcinoma. Entre los tumores de los vasos sanguíneos hepáticos se incluyen el angiosarcoma y el hemangiendoteloma. El sarcoma embrionario y el fibrosarcoma se producen a partir de un tipo de tejido conectivo conocido como "mesénquima". Los cánceres producidos a partir de músculo en el hígado son el leiomiocarcinoma y el rhabdomiocarcinoma. Entre otros cánceres hepáticos menos comunes se incluyen los carcinosarcomas, teratomas, tumores del saco vitelino, tumores carcinoides y linfomas. Los linfomas habitualmente presentan una infiltración difusa en el hígado, aunque también pueden formar una masa hepática en raras ocasiones.

La resección quirúrgica con frecuencia es el tratamiento de elección para los hígados no cirróticos. Puede producirse un riesgo incrementado de complicaciones, tales como la insuficiencia hepática, con la resección de hígados cirróticos. Las tasas de supervivencia a cinco años después de la resección han mejorado drásticamente en las últimas pocas décadas y ahora superan el 50 %. Las tasas de recurrencia después de la resección debido a la extensión del tumor inicial o por la formación de nuevos tumores excede el 70 %. También puede utilizarse el trasplante de hígado en casos de CHC en que pueda tolerarse esta forma de tratamiento y el tumor cumpla con criterios específicos (p. ej., los criterios de Milán). Menos de 30% o 40 % de los individuos con CHC son elegibles para cirugía y trasplante debido a que el cáncer con frecuencia se detecta en un estadio tardío. Además, el CHC puede progresar durante el tiempo de espera para los trasplantes de hígado, lo que en última instancia puede impedir un trasplante.

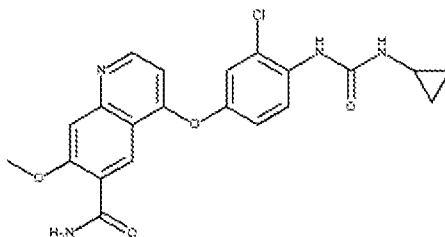
La ablación percutánea es el único tratamiento no quirúrgico que puede ofrecer una cura. Existen muchas formas de ablación percutánea, que consisten en la inyección de compuestos químicos en el hígado (etanol o ácido acético) o que producen extremos de temperatura utilizando la ablación con radiofrecuencias, microondas, láseres o crioterapia. De ellos, la ablación con radiofrecuencia presenta una de las mejores reputaciones en el CHC, aunque entre las limitaciones se incluyen la incapacidad de tratar tumores próximos a otros órganos y vasos sanguíneos debido a la generación de calor y el efecto de disipación del calor, respectivamente.

Se dispone de pocos quimioterapéuticos sistémicos para el CHC, aunque puede utilizarse la quimioterapia local en un procedimiento conocido como quimioembolización transarterial (TACE, por sus siglas en inglés). En este procedimiento, se administran fármacos citotóxicos, tales como la doxorubicina o el cisplatino con lipiodol y se bloquean las arterias que irrigan al hígado mediante esponja de gelatina u otras partículas.

La radioterapia no se utiliza con frecuencia en el CHC debido a que el hígado no tolera la radiación. Ni siquiera con la tecnología moderan, que proporciona una radiación bien focalizada en zonas específicas del hígado, pueden evitarse daños colaterales en el tejido hepático circundante, lo que subraya la necesidad de mejores regímenes, "preservadores del hígado". Los tratamientos dobles, de radioterapia y quimioembolización, la quimioterapia local, la quimioterapia sistémica o los fármacos de terapia focalizada podrían resultar más beneficiosos que la radioterapia por sí sola.

El lenvatinib (desarrollado y comercializado por Eisai en diversos países como Lenvima® o Lenvanix®) es un fármaco aprobado por la FDA principalmente para pacientes con carcinoma de tiroides y de células renales, aunque también para un subgrupo restringido de pacientes de carcinoma hepatocelular que no puede extirparse quirúrgicamente en pacientes que no han recibido tratamiento por vía oral o mediante inyección.

El lenvatinib presenta la estructura química mostrada a continuación y generalmente se presenta como la sal mesilato.



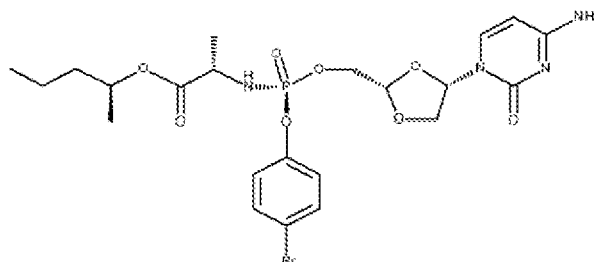
El lenvatinib es una molécula pequeña de administración oral que interactúa con múltiples quinasas intracelulares y de la superficie celular, incluyendo los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3, así como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4, el receptor alfa de la ruta del factor de crecimiento derivado de plaquetas PDGFR α , c-KIT y el oncogén RET. No inesperadamente con este diverso abanico de inhibiciones, los efectos secundarios, tales como la prolongación del QT y la hipertensión, restringen la adopción de los tratamientos de lenvatinib. Mediante la inhibición de las quinasas enumeradas anteriormente, se inhibe la transcripción génica que implica la proliferación celular y la angiogénesis, con la interesante observación de que puede incrementarse la hipoxia en tejidos tumorales sólidos debido a que el tratamiento reduce la irrigación sanguínea del tumor. Sin embargo, ni siquiera con el desarrollo de fármacos como el lenvatinib, las opciones actuales de tratamiento del cáncer de hígado son insuficientes debido a su limitada eficacia y graves efectos secundarios/toxicidades.

La preparación del lenvatinib se muestra en el documento n.º WO00/742012. Se muestra una sal preferente y polimorfo en el documento n.º WO2005/063713. Se muestra un método de preparación de pureza mejorada en el documento n.º WO2016/031841.

La troxacitabina (beta-L-dioxolano citidina) es un análogo de desoxicitidina citotóxico con una configuración L no natural que ha demostrado amplia actividad contra neoplasias malignas tanto sólidas como hematopoyéticas *in vitro* e *in vivo*. Especialmente, se ha observado una elevadísima actividad contra líneas celulares de cáncer humano y xenoinjertos de origen hepatocelular, prostático y renal (Cancer Res., 55, 3008-3011, 1995). Se ha mostrado que el tratamiento de troxacitabina da lugar a una mutación de resistencia de la desoxicitidina quinasa (dCK, por sus siglas en inglés) que normalmente es responsable de la primera etapa de fosforilación del nucleósido, conduciendo a niveles muy bajos o nulos de troxacitabina monofosfato.

La troxacitabina entró en ensayos clínicos de fase III en 2008 para la indicación de leucemia mielógena aguda, pero no se solicitó la autorización de comercialización. Entre los ensayos de fase II finalizados anticipadamente con troxacitabina se incluyen aquellos referidos a cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, melanoma, cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés), y tumores renal, prostático y ovárico. La troxacitabina se administró generalmente en forma de una infusión intravenosa, exponiendo de esta manera muchos tejidos al fármaco, con independencia del sitio del cáncer. Se cree que se ha abandonado el desarrollo clínico de la troxacitabina.

MIV-818 es un derivado de nucleótido de la troxacitabina administrado por vía oral que presenta la fórmula siguiente:



El MIV-818 administrado por vía oral entra en el sistema portal hepático desde el intestino y, de esta manera, es transportado directamente hasta el hígado, donde es absorbido intracelularmente en las células del hígado y desmascarado al precursor nucleótido monofosfato. El precursor nucleótido, altamente cargado, y la especie activa trifosfato correspondiente generada intracelularmente, son atrapados dentro de las células hepáticas, con el corolario de que el nucleósido troxacitabina no es liberado sistémicamente en su mayoría. En otras palabras, el MIV-818 es focalizado, y concentrado, en el tejido mismo que se pretende tratar, mientras que la exposición de otros tejidos al metabolito tóxico troxacitabina se reduce sustancialmente. Se muestra la metodología general para la preparación de MIV-818 en el documento n.º WO2016/03055. En las figuras 1A y 1B de la presente memoria se ilustra una ruta de síntesis favorecida. El documento n.º WO2017/151044; Biljana Rizoska et al.: "Synergistic and additive anti-tumor effects of MIV-818 in combination with sorafenib in nonclinical hepatocellular carcinoma models", 1 de julio de 2018; Bethell Richard et al.: "MIV-818 delivers high concentrations of active triphosphate to liver", 19 de abril de 2017, y Richard Bethell et al.: "Selective targeting of the liver with the nucleotide prodrug MIV-818 for the treatment of liver cancers", 15 de febrero de 2017, dan a conocer un efecto sinérgico de la combinación de MIV-818 y el inhibidor de multi-tirosina quinasa sorafenib en el tratamiento del cáncer de hígado.

Descripción resumida de la invención

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Cualquier materia fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona con fines exclusivamente informativos. Las referencias a métodos de tratamiento en la presente descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para la utilización en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico).

La invención se basa por lo menos en parte en el hallazgo de que determinadas combinaciones de tratamiento de lenvatinib y MIV-818 resultan particularmente eficaces para inhibir e impedir la proliferación de las células de cáncer de hígado. Este hallazgo puede describirse como una sinergia, o efecto mayor que el aditivo, que es específico del lenvatinib y MIV-818, dentro del campo del cáncer de hígado (p. ej., el CHC). Los presentes inventores han planteado la hipótesis de que esta interacción beneficiosa podría incluso extenderse al tratamiento de las metástasis hepáticas, es decir, otros tipos de cáncer que se expanden desde su tejido primario al hígado.

Sin respaldo teórico, los presentes inventores han planteado la hipótesis de que la inhibición de la angiogénesis proporcionada por el lenvatinib, inducirá la migración de poblaciones de células T hasta el interior del tejido canceroso. Por serendipia, estas células T, especialmente las células T efectoras, resultarán inducidas a atacar tejido canceroso por la generación de IL-2 inducido *in situ* en el hígado por la administración concomitante o escalonada de MIV-818. Otra interacción afortunada del lenvatinib y MIV-818 surge debido a la actividad antiangiogénesis del lenvatinib, que se cree que genera hipoxia localmente en los tejidos hepáticos mediante la restricción del flujo sanguíneo hacia el interior de los tumores sólidos. A su vez, esta hipoxia incrementa la activación metabólica del profármaco troxacitabina en su trifosfato citotóxico, contribuyendo de esta manera a la eficacia anticarcinogénica de la terapia de combinación reivindicada.

Nuevamente, sin respaldo teórico, se espera que la interacción entre el lenvatinib y MIV-818, ambos administrados por vía oral, presentarán mecanismos análogos a la interacción entre el lenvatinib y el pembrolizumab, con respecto a la migración y estimulación *in situ* de poblaciones de células T. Sin embargo, en contraste, el pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que debe administrarse por vía intravenosa en un contexto hospitalario con una cadena de suministro de control riguroso de la temperatura, y es órdenes de magnitud más difícil y caro de fabricar que el MIV-818.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la invención proporciona métodos, regímenes de tratamiento y composiciones para el tratamiento del cáncer de hígado y las metástasis hepáticas, en donde el lenvatinib y el MIV-818 se administran en combinación (tal como se define en la presente memoria) en individuos humanos o mamíferos.

La dosis diaria del lenvatinib aprobada por la EMA y la FDA para el CHC es 8 mg (<60 kg) o 12 mg (>60 kg) al día (2 o 3 cápsulas duras de 4 mg), aunque se requiere un esquema extenso de reducción de dosis en el resumen de características del producto.

Debido a que la experiencia clínica con el MIV-818 hasta ahora ha sido bastante limitada, todavía no se dispone de dosis aprobada, pero el escalado a partir de datos con especies animales y de ensayos clínicos de fase I preliminares, concuerdan con una probable dosis diaria para un ser humano de nn kg comprendida en el intervalo de entre nn y nn mg/día, por ejemplo entre nn y nn mg/día.

El experto habitual en la materia entenderá que las dosis y administración del lenvatinib y del MIV-818 pueden seguir directrices aprobadas médicamente, así como desviaciones o alteraciones médicamente aceptables de dichas directrices. En el apartado de Quimioterapia de combinación, posteriormente, se proporciona una descripción y datos adicionales sobre la posología y administración del lenvatinib y el MIV-818 en el contexto de la invención.

Una realización de la invención proporciona un método o régimen de tratamiento para el tratamiento del cáncer de hígado en un sujeto humano o mamífero, en donde el método comprende la administración simultánea, separada, escalonada o combinada de dosis unitarias de una cantidad eficaz de MIV-818 y una cantidad eficaz de lenvatinib al sujeto. Preferentemente, tanto el MIV-818 como el lenvatinib se administran por vía oral. El régimen de tratamiento puede consistir en una pluralidad de diferentes ciclos de MIV-818 y de lenvatinib, opcionalmente separados por un reposo farmacológico del tratamiento de días, semanas o meses de duración. Alternativamente, cada uno de MIV-818 y lenvatinib se administra diariamente (es decir, cada día, dos veces al día o tres veces al día, o en días alternos) al sujeto de manera que el hígado esté expuesto a ambos ingredientes activos parte o todo un mismo intervalo de tiempo.

Cáncer de hígado

La invención, en diversos aspectos y realizaciones, es aplicable al tratamiento del cáncer de hígado en un sujeto, que puede ser un primate, tal como un ser humano. El sujeto puede ser un mamífero, tal como un mamífero diferente de un ratón. El sujeto puede ser un ser humano adulto (es decir, de 18 o más años de edad) o un ser humano joven (es decir, menos de 18 años de edad).

En diversas realizaciones, el cáncer de hígado (p. ej., CHC) no es resistente al lenvatinib. Alternativamente, el cáncer de hígado (p. ej., CHC) puede presentar una resistencia primaria o secundaria al lenvatinib, que resulta revertida o mejorada por la terapia de combinación de la invención. De acuerdo con lo anterior, el sujeto puede ser un respondedor al lenvatinib en la ausencia de MIV-818. El sujeto puede ser un no respondedor al lenvatinib en la ausencia de MIV-818. En algunas realizaciones, el sujeto ha sido sometido a un tratamiento previo con lenvatinib de por lo menos 2, 4, 6, 8, 10 meses de duración o más prolongado. En otras realizaciones, los sujetos son pacientes que han experimentado uno o más efectos secundarios adversos significativos del lenvatinib y, por lo tanto, requieren una reducción de la dosis.

En diversas realizaciones, el cáncer de hígado (p. ej., CHC) está en un estadio intermedio, avanzado o terminal. El cáncer de hígado (p. ej., CHC) puede ser metastásico o no metastásico. El cáncer de hígado (p. ej., CHC) puede ser resecable o no resecable. El cáncer de hígado (p. ej., CHC) puede comprender un solo tumor, múltiples tumores o un tumor poco definido con un patrón de crecimiento infiltrante (en venas portales o venas hepáticas). El cáncer de hígado (p. ej., CHC) puede comprender un patrón fibrolamelar, pseudoglandular (adenoide), pleomórfico (células gigantes) o de células claras. El cáncer de hígado (p. ej., CHC) puede comprender una forma bien diferenciada, y las células tumorales presentar una apariencia similar a hepatocitos, formar trabéculas, cordones y nidos, y/o contener pigmento biliar en el citoplasma. El cáncer de hígado (p. ej., CHC) puede comprender una forma poco diferenciada, y las células epiteliales malignas ser discohesivas, pleomórficas, anaplásicas y/o gigantes. En algunas realizaciones, el cáncer de hígado (p. ej., CHC) está asociado a hepatitis B, hepatitis C, cirrosis o diabetes de tipo 2.

En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que presenta un estado funcional en la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) <2.

En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que presenta una función hepática aceptable, definida como (i) bilirrubina total <1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN); para pacientes con solo carcinoma hepatocelular, bilirrubina total <3 mg/dl (es decir, puntuación de Child-Pugh para la bilirrubina no superior a 2), (ii) aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (ALP) <5x LSN, o (iii) una función renal aceptable: creatinina sérica <1,5 veces el LSN, o aclaramiento calculado de la creatinina >60 ml/min/1,73 m² para pacientes con niveles de creatinina 1,5 veces superiores al valor normal institucional.

En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que presenta un estado hemático aceptable, definido como: (i) recuento absoluto de neutrófilos (RAN) >1.500 células/mm³, (ii) recuento de plaquetas >100.000

ES 3 027 841 T3

plaquetas/mm³ (sin transfusión); 75.000 plaquetas/mm³ para los pacientes con solo carcinoma hepatocelular, o (iii) hemoglobina >9 g/dl.

5 En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que presenta un tiempo de protrombina (TP) o índice internacional normalizado (IIN) <1,25 x LSN; INN <1,7 o tiempo de protrombina (TP) o <4 segundos sobre el LSN (es decir, una puntuación de Child-Pugh no superior a 1 para el parámetro de coagulación), o albúmina sérica >2,8 g/dl (es decir, una puntuación de Child-Pugh para la albúmina no superior a 2).

10 En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que presenta una enfermedad de Child-Pugh de clase A para la protrombina (puntuación de 5-6). La puntuación para la encefalopatía hepática debe ser de 1; la puntuación para ascitis no debe ser superior a 2 y ser clínicamente irrelevante para la determinación de la clase de Child-Pugh.

15 En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que no presenta enfermedad cardíaca de clase III o IV de la Asociación de cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés), infarto de miocardio en los últimos seis meses, arritmia inestable y/o sintomática, o pruebas de isquemia en el ECG.

20 En algunas realizaciones, el sujeto no presenta una infección bacteriana, vírica o fúngica incontrolada activa que requiera tratamiento sistémico.

25 En algunas realizaciones, el sujeto es una mujer que no está embarazada o en lactancia.

30 En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que no presenta una infección conocida por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

35 En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que no presenta una enfermedad no maligna grave (p. ej., hidronefrosis, insuficiencia hepática u otras afecciones) que podrían comprometer la terapia.

40 En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que no presenta antecedentes recientes de hemorragia y pacientes predispuestos a hemorragia debido a coagulopatías o anomalías estructurales.

45 En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que no requiere tratamiento con dosis terapéuticas de anticoagulantes de tipo cumarina.

50 En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que no presenta una cirrosis clasificada como Child-Pugh B o C.

55 En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que presenta un nivel de alfa-fetoproteína (AFP, por sus siglas en inglés) >10, 50, 100, 200, 300, 400 o 500 ng/ml.

60 En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que presenta un nivel elevado (>10 %) de AFP, AFP-L3.

65 En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que presenta una des-gamma-carboxi-protrombina (anormal) (DCP, por sus siglas en inglés) >5, 7,5, 10, 25, 50, 75 o 100 ng/ml.

70 En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que presenta un nivel anormal de un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) (erbB-1), c-erb-2 (Her-2/neu), c-erb-3 (HER-3), c-erb-4 (HER-4) o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que presenta un nivel anormal de alfa-fetoproteína (AFP), glipicán-3 (GPC3), des-gamma-carboxi-protrombina (DCP, por sus siglas en inglés) (anormal), gamma-glutamyl-transferasa (GGT) sérica, alfa-L-fucosidasa (AFU), carbonil-reductasa 2 humana, fosfoproteína 2 del Golgi (GOLPH2, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento específico tumoral (TSGF, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento de hepatocitos/factor dispersante (HGF/SF, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento fibroblástico básico, ARNm de alfa-fetoproteína (ARNm AFP), ARNm de gamma-glutamyl-transferasa (ARNm GGt), ARNm de factor II de crecimiento similar a la insulina (IGF-II), ARNm de albúmina, DK 1, proteína 73 del Golgi (GP73), proteína inducida por ausencia de vitamina K o antagonista II (PIVKA-II), miR-122, miR-129, miR-21, miR-223, miR-26a, miR-27a y miR-801, o una combinación de los mismos.

80 En diversas realizaciones, puede combinarse cualquiera de los aspectos y realizaciones con una o más cualesquiera de las características indicadas posteriormente. Por ejemplo:

85 En algunas realizaciones, el cáncer de hígado es cáncer de hígado primario.

90 En algunas realizaciones, el cáncer de hígado es carcinoma hepatocelular (CHC).

En algunas realizaciones, el cáncer de hígado es colangiocarcinoma intrahepático.

En algunas realizaciones, la metástasis hepática se deriva de cáncer colorrectal, aunque también cáncer de mama, cáncer esofágico, cáncer pulmonar, melanoma, cáncer pancreático y cáncer de estómago.

Quimioterapia combinada

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “administración en combinación” no se encuentra limitada a la situación en que tanto lenvatinib como MIV-818 se coadministran al ser humano o mamífero en una unidad de administración común, tal como una tableta o suspensión oral, aunque tales unidades de administración común pueden presentar ventajas en términos de comodidad de administración, cumplimiento por el paciente y precisión de la dosis.

Más habitualmente, el lenvatinib y el MIV-818 se presentan en unidades de administración respectivas, que permiten al médico prescriptor una mayor libertad de calibración de las dosis. En el caso del lenvatinib, los productos disponibles comercialmente en la actualidad incluyen cápsulas duras de 4 mg y de 10 mg.

Las dosis y/o posología de la administración del lenvatinib pueden seguir directrices clínicamente aprobadas o experimentales. En diversas realizaciones, la dosis de lenvatinib es de aproximadamente 4 a 12 mg/día, o se administra en días alternos, tal como especifica el resumen de características de producto (RCP). Las personas con bajo peso corporal, tales como adultos jóvenes y personas de edad avanzada, pueden requerir la administración con cápsulas parciales.

El MIV-818 generalmente se administra por vía oral, lo más habitualmente en forma de una o varias tabletas o cápsulas, cada una de las cuales contiene entre 10 mg y 600 mg del ingrediente farmacéutico activo. Las tabletas o cápsulas representativas pueden contener entre 25 mg y 500 mg, o entre 50 mg y 450 mg, o entre 100 mg y 400 mg, tal como entre 150 mg y 400 mg, entre 200 mg y 500 mg o entre 250 mg y 500 mg.

En diversas realizaciones, el MIV-818 se administra al sujeto en 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 dosis diarias a lo largo de una sola semana (7 días). El MIV-818 puede administrarse al sujeto en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 dosis diarias a lo largo de 14 días. El MIV-818 puede administrarse al sujeto en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 dosis diarias a lo largo de 21 días. El MIV-818 puede administrarse al sujeto en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28 dosis diarias a lo largo de 28 días.

En diversas realizaciones, el MIV-818 se administra durante: 2 semanas (total de 14 días), 1 semana con 1 semana de reposo (total de 14 días), 3 semanas consecutivas (total de 21 días), 2 semanas con 1 semana de reposo (total de 21 días), 1 semana con 2 semanas de reposo (total de 21 días), 4 semanas consecutivas (total de 28 días), 3 semanas consecutivas con 1 semana de reposo (total de 28 días), 2 semanas con 2 semanas de reposo (total de 28 días), 1 semana con 3 semanas consecutivas de reposo (total de 28 días).

En diversas realizaciones, el MIV-818 se administra el día 1 de un ciclo de 7, 14, 21 o 28 días; se administran los días 1 y 15 de un ciclo de 21 o 28 días; se administran los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 21 o 28 días, o se administran los días 1, 2, 8 y 15 de un ciclo de 21 o 28 días. El MIV-818 puede administrarse una vez cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas.

El lenvatinib y MIV-818 pueden administrarse de manera sustancialmente simultánea, en forma de una unidad de administración común o unidad de administración respectiva, o la administración en combinación puede ser escalonada o alternante, es decir, con ciclos separados de lenvatinib y MIV-818. Por ejemplo, ciclos en serie de una semana de duración de lenvatinib diario, intercalados con ciclos de uno, dos, tres, cinco o siete días de MIV-818 diario.

Alternativamente, puede iniciarse una dosis de carga de un agente, por ejemplo el componente lenvatinib, por ejemplo para que presente un impacto sobre la angiogénesis en el tumor y/o para generar hipoxia local en el hígado, seguido del inicio de la coadministración con MIV-818.

Puede resultar conveniente realizar un seguimiento de la administración en combinación escalonada mediante referencia a una proporción molar o en mg diana entre lenvatinib y MIV-818. En diversas realizaciones, la proporción (p. ej., la proporción molar de lenvatinib:MIV-818) normalmente es de entre aproximadamente 20:1 y 1:20, tal como de 5:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:5 o 1:10.

La proporción molar de lenvatinib:MIV-818 puede medirse a lo largo de diferentes periodos de tiempo. Por ejemplo, la proporción molar puede ser la cantidad de lenvatinib:MIV-818 administrada al sujeto en un solo día, una sola semana, 14 días, 21 días o 28 días.

Según determinadas realizaciones, el método de la invención contempla que los componentes lenvatinib y MIV-818 se administren, cada uno, diariamente (como una vez al día, dos veces al día o tres veces al día) el mismo día.

5 En este tipo de realización, el lenvatinib y el MIV-818 pueden coadministrarse en una unidad de administración por vía oral común, tal como una cápsula, cápsula de gel blando o tableta.

En otras realizaciones, el método de la invención contempla que el lenvatinib y el MIV-818 se administren como unidades de administración por vía oral separadas.

10

En una realización representativa del párrafo inmediatamente anterior, la unidad o unidades de administración de lenvatinib y la unidad o unidades de administración del MIV-818 se administran separadas por como mínimo seis horas en cualquier día dado, preferentemente separadas por como mínimo ocho horas y normalmente separadas por aproximadamente doce horas, para la comodidad del paciente.

15

Determinadas realizaciones del método de la invención contemplan que el lenvatinib y el MIV-818 se administren alternadamente en ciclos de tratamiento en monoterapia de 1 a 28 días, opcionalmente intercalados con periodos sin tratamiento de 1 a 28 días.

20

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "monoterapia" de los componentes lenvatinib y/o MIV-818 significa que el lenvatinib no se administra durante un ciclo del MIV-818 y viceversa. La monoterapia no impide la coadministración de otros terapéuticos (incluyendo otros agentes anticáncer o paliativos, según la prescripción del médico responsable).

25

Tal como se utiliza en la presente memoria para describir intervalos, p. ej., de proporciones, dosis, tiempos y similares, el término "aproximadamente" comprende variaciones que están dentro del margen de error relevante, esencialmente iguales (p. ej., dentro de un intervalo de confianza aceptado en la técnica, tal como 95 % para fenómenos que siguen una distribución normal o gaussiana), o que de otro modo no modifiquen materialmente el efecto de lo que se está cuantificando.

30

El médico puede prescribir un curso de tratamiento de lenvatinib-MIV-818. El componente MIV-818 (y por lo tanto, la terapia de combinación) puede administrarse en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 ciclos.

35

Puede continuarse un curso de tratamiento de lenvatinib-MIV-818 hasta alcanzar un criterio de valoración clínico. En algunas realizaciones, se continúa con el tratamiento hasta que ocurre progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. En algunas realizaciones, se continúa con el tratamiento hasta alcanzar una tasa de respuesta patológica completa (pCR, por sus siglas en inglés) definida como la ausencia de cáncer de hígado (p. ej., CHC). En algunas realizaciones, se continúa con el tratamiento hasta la remisión parcial o total del cáncer de hígado. Se cree que la administración de MIV-818 y lenvatinib a una pluralidad de sujetos que presentaban CHC incrementa la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la tasa de respuesta (TR), la calidad de vida (CdV) o una combinación de los mismos.

40

En diversas realizaciones, el tratamiento reduce el tamaño y/o el número del tumor o tumores del cáncer de hígado. El tratamiento puede prevenir el incremento de tamaño y/o número del tumor o tumores de cáncer de hígado. El tratamiento puede prevenir la metástasis del tumor o tumores de cáncer de hígado.

45

En los métodos de la invención, la administración no se encuentra limitada a ningún sistema de administración particular, y puede incluir, aunque sin limitación, la administración parenteral (incluyendo la inyección subcutánea, intravenosa, intramedular, intraarticular, intramuscular o intraperitoneal), rectal, tópica, transdérmica o preferentemente oral (por ejemplo, en cápsulas, suspensiones o tabletas).

50

La administración a un individuo puede realizarse en una dosis única o en administraciones repetidas, y en cualquiera de una variedad de formas salinas fisiológicamente aceptables, y/o con un portador y/o aditivo farmacéuticamente aceptable como parte de una composición farmacéutica.

55

Las formas salinas fisiológicamente aceptables y las técnicas, dosis y excipientes de formulación farmacéutica estándares son bien conocidos por el experto en la materia (ver, p. ej., Physicians' Desk Reference (PDR®) 2005, 59ª ed., Medical Economics Company, 2004, y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, eds. Gennado et al., 21ª ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 2005).

60

Además, las dosis eficaces alcanzadas en un animal pueden extrapolarse para la utilización en otro animal, incluyendo seres humanos, utilizando factores de conversión conocidos de la técnica. Ver, p. ej., Freireich et al., Cancer Chemother Reports 50(4):219-244 (1966) y la tabla, a continuación, con factores de dosificación de superficie equivalente).

65

Factores de dosificación de superficie equivalente

A: \ De:	Ratón (20 g)	Rata (150 g)	Mono (3,5 kg)	Perro (8 kg)	Ser humano (60 kg)
Ratón	1	0,5	0,25	0,17	0,08
Rata	2	1	0,5	0,25	0,14
Mono	4	2	1	0,6	0,33
Perro	6	4	1,7	1	0,5
Ser humano	12	7	3	2	1

Las terapias de combinación de la invención no se encuentran específicamente limitadas a ningún curso o régimen particular y pueden utilizarse por separado o junto con otras modalidades terapéuticas (p. ej., quimioterapia o radioterapia).

Una terapia de combinación de acuerdo con la presente invención puede incluir terapias adicionales (p. ej., farmacéuticos, radiación y similares) más allá del lenvatinib y MIV-818. De manera similar, la presente invención puede utilizarse como una terapia adyuvante (p. ej., en combinación con cirugía). En diversas realizaciones, el sujeto también se trata mediante resección quirúrgica, inyección percutánea de etanol o ácido acético, quimioembolización transarterial, ablación con radiofrecuencia, ablación con láser, crioblación, radioterapia estereotáctica con radiación de haz externo focalizado, terapia de radiación interna selectiva, administración intraarterial de yodo-131-lipiodol y/o ultrasonidos enfocados de alta intensidad.

La combinación de MIV-818 y lenvatinib puede utilizarse como una terapia adyuvante, neoadyuvante, concomitante, concurrente o paliativa. La combinación de MIV-818 y lenvatinib puede utilizarse como una terapia de primera línea, una terapia de segunda línea o una terapia cruzada.

En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz de lenvatinib puede reducirse mediante la combinación con MIV-818. Por ejemplo, la dosis semanal o mensual de lenvatinib puede reducirse en por lo menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o superior respecto a la dosis recomendada máxima o la dosis máxima tolerada. En otras realizaciones, puede administrarse lenvatinib a una dosis eficaz que es por lo menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o superior inferior a la dosis necesaria para que resulte eficaz en la ausencia de la administración de MIV-818. En algunas realizaciones, la IC₅₀ del lenvatinib se reduce por lo menos en 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50 o 100 veces respecto a la IC₅₀ en la ausencia de MIV-818.

Se entiende que las variantes isotópicas de MIV-818 y/o lenvatinib, en las que uno o más de los átomos se sustituyen por un isótopo de ese átomo o átomos, es decir, un átomo que presenta el mismo número atómico pero una masa atómica diferente del átomo o átomos normalmente observados en la naturaleza, se encuentran comprendidas dentro del alcance de la invención cuando se administran en combinación, tal como se proporcionan en la presente memoria. Entre los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en el MIV-818 y/o lenvatinib se incluyen, aunque sin limitación, isótopos del hidrógeno, tales como ²H y ³H (también denotado "D", por deuterio, y "T", por tritio, respectivamente), carbono, tales como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C; nitrógeno, tales como ¹³N y ¹⁵N; oxígeno, tales como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O; fósforo, tales como ³¹P y ³²P; flúor, tales como ¹⁸F; cloro, tal como ³⁶Cl, y bromo, tal como ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br y ⁸²Br. Entre los compuestos marcados isotópicamente se incluyen, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radioactivos, tales como ³H y ¹⁴C, o aquellos en los que están presentes isótopos no radioactivos, tales como ²H y ¹³C.

La elección de isótopo incluido en un compuesto que contiene isótopo dependerá de la aplicación específica de ese compuesto. Por ejemplo, para los ensayos de distribución en los tejidos de fármacos o sustratos, o en estudios metabólicos, generalmente resultarán más útiles compuestos en los que se incorpore un isótopo radioactivo, tal como ³H o ¹⁴C. Para las aplicaciones de obtención de imágenes radiológicas, por ejemplo la tomografía de emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), resultará útil un isótopo emisor de positrones, tal como ¹¹C, ¹⁸F, ¹³N o ¹⁵O. La incorporación de un isótopo más pesado, tal como deuterio, es decir, ²H, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica de un compuesto de la invención, lo que puede resultar en, por ejemplo, una semivida *in vivo* incrementada del compuesto, menores necesidades de dosis o una mejora del índice terapéutico.

Las variantes isotópicamente marcadas de MIV-818 y/o lenvatinib pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por el experto en la materia o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y en las referencias de patente incorporadas en la presente memoria, mediante la

utilización de reactivos o materiales de partida marcados isotópicamente apropiados, en lugar de los reactivos o materiales de partida no marcados isotópicamente correspondientes.

En el apartado de Ejemplos, posteriormente, se proporciona una descripción en mayor detalle y realizaciones de las terapias de combinación.

Descripción detallada de realizaciones representativas

Se describen realizaciones ilustrativas de la invención en los Ejemplos, posteriormente, en referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

Las figuras 1A y 1B representa un esquema de síntesis preferente para la preparación de MIV-818.

La figura 2 representa el volumen tumoral en función del tiempo en el ejemplo de xenoinjerto subcutáneo de HepG2 descrito posteriormente.

Procedimiento general para la evaluación in vivo de combinaciones de lenvatinib y MIV-818

Los efectos del tratamiento con MIV-818 en combinación con lenvatinib pueden evaluarse *in vivo* en modelos de xenoinjerto subcutáneo de carcinoma hepatocelular (CHC). Los modelos se basan en la inoculación de células de CHC (p. ej., Hep3B, Huh-7 o HepG2) en el flanco de ratones inmunocomprometidos. Se evaluó el volumen tumoral aproximadamente tres veces a la semana y normalmente se inició el tratamiento con compuesto a un tamaño tumoral de 100 a 200 mm³. Un estudio típico consiste en cuatro grupos (n=10 ratones/grupo):

- 1) vehículo (control),
- 2) MIV-818,
- 3) lenvatinib solo, y
- 4) profármaco de MIV-818 en combinación con lenvatinib.

Se administró MIV-818 mediante sonda oral a dosis de 25 a 100 mg/kg una o dos veces al día durante un periodo de 5 a 21 días. Alternativamente, en vista del rápido metabolismo en la sangre de los roedores, puede modelarse la sinergia mediante la administración de la molécula parental de troxacitabina por vía intraperitoneal (i.p.) a dosis de entre 2,5 y 25 mg/kg una o dos veces al día. Se administra el lenvatinib mediante sonda oral una vez al día a dosis de entre 3 y 30 mg/kg durante un periodo total de 21 días. Se evaluó el crecimiento tumoral durante el curso del periodo de tratamiento y tras el cese del mismo, en su caso. Se calculó la inhibición del crecimiento tumoral y el retardo del crecimiento tumoral y se llevó a cabo un análisis estadístico para evaluar los efectos significativos del tratamiento en comparación con el grupo de control.

Métodos experimentales

Cultivo celular

Se mantuvieron células tumorales HepG2 *in vitro* en forma de un cultivo en monocapa en EMEM suplementado con suero de feto bovino al 10 % a 37 °C en una atmósfera con 5 % de CO₂ en aire. Las células tumorales se subcultivaron rutinariamente dos veces a la semana mediante tratamiento de tripsina-EDTA. Las células en fase de crecimiento exponencial se recogieron y contaron para la inoculación tumoral.

Inoculación tumoral

Se inoculó cada ratón por vía subcutánea en el flanco derecho con células tumorales HepG2 (1x10⁷) en PBS mezclado con Matrigel (1:1) para el desarrollo de tumores. Se registró la fecha de inoculación de células tumorales como día 0.

Se aleatorizaron a los diferentes grupos de estudio empezando desde que el tamaño tumoral medio alcanzó aproximadamente 150 mm³ (100 a 200 mm³). Normalmente en el estudio se incluyeron 8 a 12 ratones por grupo de estudio. La aleatorización se llevó a cabo basándose en el método de "distribución emparejada"/método "estratificado" utilizando el método multitarea (software Study Director™). Se inició el tratamiento el día después de la aleatorización.

Administración de dosis

La vía de administración preferente es la oral (p.o.). El volumen de dosis administrado fue de 10 ml/kg (es decir, 0,25 ml para un ratón de 25 g). Las dosis de MIV-818 administradas fueron de entre 30 y 100 mg/kg (correspondientes a 48 a 160 µmoles/kg). Las dosis de lenvatinib p.o. fueron de entre 3 y 30 mg/kg una vez al día durante 21 días.

La administración de dosis se llevo a cabo con una separación de una hora entre el MIV-818 y el lenvatinib (es decir, en primer lugar se administró MIV-818 o vehículo, seguido de lenvatinib o vehículo una hora después).

5 Observación y recogida de datos

Tras la inoculación de células tumorales, se comprobaron los animales diariamente para morbilidad y mortalidad. Se midieron los volúmenes tumorales tres veces a la semana en dos dimensiones utilizando un calibrador. Se obtuvo una lectura final del tumor de cada ratón previamente a la finalización.

10 Los volúmenes tumorales se expresaron en mm³ utilizando la fórmula $V=(L \times A \times A)/2$, en la que V es el volumen tumoral, L es la longitud del tumor (la dimensión tumoral más larga) y A es la anchura del tumor (la dimensión tumoral más larga perpendicular a L). La administración de dosis, así como las mediciones de peso de tumores y cuerpos se llevaron a cabo en una campana con flujo laminar.

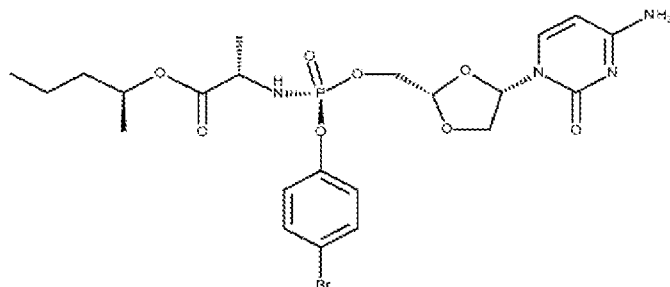
15 Para la comparación entre los dos grupos se llevó a cabo una prueba t de Student. Para la comparación de tres grupos, se llevó a cabo un ANOVA unidireccional o bidireccional, seguido de procedimientos de comparaciones múltiples. Todos los datos se analizaron utilizando SPSS 18.0 y/o GraphPad Prism 5.0. Se consideró que $P<0,05$ era estadísticamente significativo.

20 *Ejemplo 1*

25 La figura 1 representa la inhibición del crecimiento tumoral (ICT) *in vivo* en el modelo de HepG2 en ratones BALB/c desnudos. Se inició la administración oral el día 15 con MIV-818 30 mg/kg BID durante cinco días y con lenvatinib 3 mg/kg cada día durante tres semanas, como agentes solos o en combinación. La ICT resultante del tratamiento de combinación (MIV-818 + lenvatinib) mostró una mejora significativa frente a lenvatinib solo (ANOVA a dos vías, $p<0,0001$).

REIVINDICACIONES

1. Lenvatinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un compuesto de fórmula MIV-818:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento del cáncer de hígado o de metástasis hepáticas.

2. Lenvatinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un compuesto de la fórmula MIV-818, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización según la reivindicación 1, en donde el lenvatinib y el MIV-818, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran, cada uno, diariamente (cada día, dos veces al día o tres veces al día) el mismo día.
3. Lenvatinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un compuesto de la fórmula MIV-818, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización según la reivindicación 2, en donde el lenvatinib y el MIV-818 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se coadministran en una unidad común de administración de dosis administrada por vía oral.
4. Lenvatinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un compuesto de la fórmula MIV-818, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización según la reivindicación 1, en donde el lenvatinib y el MIV-818 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administran en forma de unidades separadas de administración administradas por vía oral.
5. Lenvatinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un compuesto de la fórmula MIV-818, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización según la reivindicación 4, en donde la unidad o unidades de dosis de lenvatinib y la unidad o unidades de administración de dosis de MIV-818 se administran separadas por como mínimo seis horas en cualquier día dado.
6. Lenvatinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un compuesto de la fórmula MIV-818, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización según la reivindicación 1, en donde el lenvatinib y el MIV-818 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administran alternadamente en ciclos de tratamiento en monoterapia de 1 a 28 días, opcionalmente intercalados con periodos sin tratamiento de 1 a 28 días.

FIG 1A

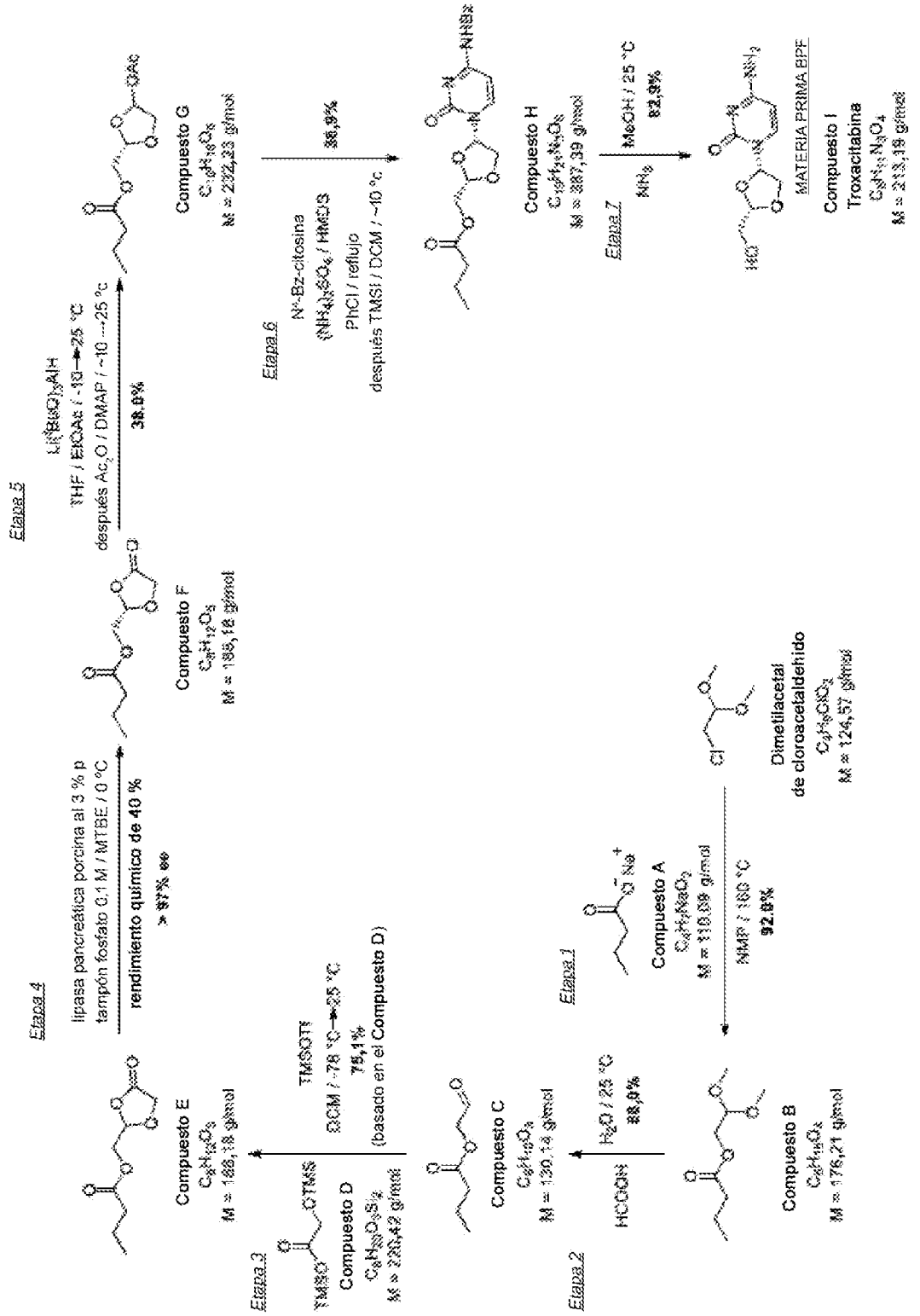


FIG 2

Combinación de MIV-818 y lenvatinib en el modelo de HepG2

