

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 987 376**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2016 PCT/US2016/040080**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2017 WO17004192**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2016 E 16818676 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024 EP 3313404**

(54) Título: **Composiciones terapéuticas, combinaciones y métodos de uso**

(30) Prioridad:

29.06.2015 US 201562186197 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2024

(73) Titular/es:

**VERASTEM, INC. (100.0%)
117 Kendrick Street, Suite 500
Needham, MA 02494, US**

(72) Inventor/es:

**PACHTER, JONATHAN, A.;
RING, JENNIFER, E.;
WEAVER, DAVID, T. y
WANG, YAN**

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

ES 2 987 376 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

Composiciones terapéuticas, combinaciones y métodos de uso

Campo de invención

La presente invención se refiere a métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, crecimiento celular anormal (por ejemplo, cáncer)), que comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) un inhibidor de FAK y un agente inmunoterapéutico.

Antecedentes de la invención

Pruebas convincentes sugieren que la cinasa de adhesión focal (FAK), es decir, PTK2, una tirosina cinasa citoplásica, no receptora, desempeña una función esencial en las vías de transducción de señales de la matriz celular (Clark y Brugge 1995, Science 268: 233-239) y su activación aberrante está asociada con un aumento en el potencial metastásico de tumores (Owens et al. 1995, Cancer Research 55: 2752-2755). La FAK fue identificada originalmente como una proteína de 125 kDa altamente fosforilada en la tirosina en células transformadas por v-Src. La FAK está codificada por el gen PTK2 en seres humanos. Se descubrió posteriormente que FAK era una tirosina cinasa que localiza adhesiones focales, que son puntos de contacto entre las células cultivadas y su sustrato subyacente y sitios de intensa fosforilación de tirosina. La FAK está fosforilada y, por lo tanto, activada en respuesta a la unión de matriz extracelular (ECM) a integrinas. Recientemente, los estudios han demostrado que un aumento en los niveles de ARNm de FAK acompañaron a la transformación invasiva de tumores y la atenuación de la expresión de FAK (mediante el uso de oligonucleótidos antisentido) induce la apoptosis en células tumorales (Xu et al. 1996, Cell Growth and Diff. 7: 413-418). Además de expresarse en la mayoría de los tipos de tejido, la FAK se encuentra en niveles elevados en la mayoría de los cánceres humanos, por ejemplo, en metástasis altamente invasivas. Por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 8.247.411 se refiere a una amplia clase de novedosos derivados de pirimidina que son inhibidores de cinasas, y más específicamente, inhibidores de FAK. Compuestos tales como estos pueden ser útiles en el tratamiento de crecimiento celular anormal.

Los cánceres pueden ser reconocidos por el sistema inmunitario, y regulan e incluso eliminan tumores. Los puntos de control inmunitarios se refieren a una plétora de vías inhibidoras que ayudan a mantener la autotolerancia y modulan la duración y la amplitud de respuestas inmunitarias fisiológicas en tejidos periféricos con el fin de minimizar el daño tisular colateral. Los tumores se apropian de ciertas vías del punto de control inmunitario como mecanismo de resistencia inmunitaria, particularmente contra linfocitos T que son específicos de抗原s tumorales. El desarrollo de anticuerpos que bloquean los puntos de control, por ejemplo, receptores inhibidores, que se dirigen a o están dirigidos contra, por ejemplo, el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y el receptor de muerte 1 programada (PD-1), puede facilitar el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento)). CTLA-4 y PD-1 pueden funcionar como reguladores negativos y tienen funciones no redundantes en la modulación de respuestas inmunitarias. Se expresan en linfocitos T específicos de tumor y pueden conducir a activación comprometida y funciones efectoras suprimidas, por ejemplo, proliferación, secreción de citocinas y lisis de células tumorales. CTLA-4 puede atenuar la activación temprana de linfocitos T intactos y de memoria. PD-1 participa en la modulación de la activación de linfocitos T en, por ejemplo, tejidos periféricos, por ejemplo, mediante la interacción con sus ligandos, es decir, PD-L1 y PD-L2. Los bloqueantes de la vía del punto de control inmunitario (por ejemplo, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4) pueden potenciar la inmunidad antitumoral y proporcionar oportunidades para tratar una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento)), por ejemplo, proporcionar un tratamiento más eficaz para sujetos que padecen cáncer.

Aunque se ha informado de respuestas duraderas a un único agente con inhibidores del punto de control inmunitario, se necesitan enfoques adicionales para ampliar este beneficio terapéutico hasta una mayor proporción de pacientes con cáncer. En consecuencia, están en curso esfuerzos sustanciales para identificar agentes que puedan aumentar la destrucción de células tumorales mediada por linfocitos T y potenciar los efectos de los inhibidores del punto de control. La cinasa de adhesión focal (FAK) y el miembro de familia estrechamente relacionado PYK2 son dianas potencialmente valiosas a este respecto debido a las funciones de estas enzimas en regular poblaciones celulares clave en el microentorno tumoral. Los inhibidores de FAK pueden aumentar los linfocitos T citotóxicos (linfocitos T citotóxicos que expresan CD8+) en tumores, y disminuir las poblaciones inmunitarias de células que suprimen la respuesta inmunitaria antitumoral del hospedador (T-reg, macrófagos asociados a tumor M2, células supresoras derivadas de mieloide). Los inhibidores de FAK pueden elevar la vía del punto de control inmunitario PD-1/PD-L1 y pueden aumentar la eficacia antitumoral de diversas inmunoterapias antitumorales. Una combinación de una terapia del cáncer (por ejemplo, un inhibidor de FAK) con una inmunoterapia contra el cáncer (por ejemplo, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4) puede potenciar la generación y eficacia de linfocitos citotóxicos específicos de tumor y proporcionar un enfoque prometedor para tratar más eficazmente una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento)). Los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, inhibidores de FAK, se pueden usar en combinación con una inmunoterapia descrita en el presente documento, para prevenir y tratar

una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento, por ejemplo, crecimiento celular anormal (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento).

Sumario de la invención

En el presente documento se describe un inhibidor de FAK para su uso en un método de tratamiento de un sujeto humano que padece una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento)) en combinación con un agente o procedimiento inmunoterapéutico (por ejemplo, en donde el agente inmunoterapéutico es un compuesto que inhibe la vía de bloqueo del punto de control inmunitario).

La invención presentemente reivindicada se define en las reivindicaciones adjuntas.

10 La invención presentemente reivindicada proporciona defactinib (VS-6063) para su uso en un método de tratamiento de un sujeto humano que padece cáncer en combinación con un agente inmunoterapéutico seleccionado del grupo que consiste en un ligando anti-PD-1, un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1.

En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido, tumor de tejido blando, metástasis o cáncer no sólido. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el tumor sólido es un tumor maligno (por ejemplo, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas) de un órgano (por ejemplo, de pulmón, mama, linfoide, gastrointestinal (por ejemplo, colon) y las vías genitourinarias (por ejemplo, tumores renales, uroteliares o testiculares), faringe, próstata y ovario). En algunas realizaciones, el cáncer es un mesotelioma; neurofibromatosis; por ejemplo, neurofibromatosis de tipo 2, neurofibromatosis de tipo 1; cáncer renal; cáncer de pulmón, carcinoma broncopulmonar no microcítico; cáncer de hígado; cáncer de tiroides; ovario; cáncer de mama; un tumor del sistema nervioso; schwannoma; meningioma; schwannomatosis; neuroma acústico; carcinoma quístico adenoide; ependimoma; o tumores ependimarios. En algunas realizaciones, el cáncer es mesotelioma (por ejemplo, mesotelioma pleural maligno, por ejemplo, mesotelioma pleural maligno operable quirúrgicamente), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer de ovario avanzado), cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma broncopulmonar no microcítico (NSCLC), por ejemplo, NSCLC mutante en KRAS)), o un tumor maligno no hematológico. En algunas realizaciones, el cáncer es melanoma (por ejemplo, melanoma cutáneo maligno localmente avanzado mutado en N-Ras o metastásico), cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colorrectal metastásico), leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda), adenocarcinoma (por ejemplo, adenocarcinoma pancreático) o un tumor sólido (por ejemplo, tumor sólido localmente avanzado, tumor sólido metastásico, carcinoma hepatocelular).

30 En algunas realizaciones, el inhibidor de FAK se administra por vía oral.

El inhibidor de FAK es VS-6063.

En algunas realizaciones, el inhibidor de FAK se administra al menos una vez al día. En algunas realizaciones, el inhibidor de FAK se administra una vez al día. En algunas realizaciones, el inhibidor de FAK se administra dos veces al día.

35 En algunas realizaciones, el inhibidor de FAK se administra de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg.

En algunas realizaciones, el inhibidor de FAK se administra de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg dos veces al día. En algunas realizaciones, VS-6063 se administra antes o después (por ejemplo, inmediatamente antes o inmediatamente después) del consumo de comida.

40 En algunas realizaciones, el agente inmunoterapéutico se administra por vía parenteral.

En algunas realizaciones, el agente inmunoterapéutico es un ligando anti-PD-1 (por ejemplo, PD-L1 (por ejemplo, B7-H1 o CD274)). En algunas realizaciones, el agente inmunoterapéutico es un anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, anti-PD-1 o anti-PD-L1, por ejemplo, nivolumab (es decir, MDX-1106, BMS-936558, ONO-4538); CT-011; AMP-224; pembrolizumab; pidilizumab; o MK-3475)). En algunas realizaciones, el agente inmunoterapéutico es un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, BMS936559 (es decir, MDX-1105); MEDI4736; MSB0010718C (avelumab); o MPDL-3280A)). En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un agente quimioterapéutico adicional o radioterapia. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un agente citotóxico. En algunas realizaciones, el agente citotóxico es gemcitabina o paclitaxel (por ejemplo, nab-paclitaxel).

50 En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un agente quimioterapéutico adicional o radioterapia. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de: agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, agentes de terapia hormonal, sustancias antitumorales derivadas de planta, agentes inhibidores de la topoisomerasa citotóxica, agentes inmunológicos, modificadores de la respuesta biológica, otros agentes antineoplásicos, otros compuestos antiangiogénicos, compuestos coordinados con platino, inhibidores de tirosina cinasas, anticuerpos e interferones.

En algunas realizaciones, el inhibidor de FAK se administra antes de administrar el agente inmunoterapéutico. En algunas realizaciones, el inhibidor de FAK se administra después de administrar el agente inmunoterapéutico. En algunas realizaciones, el inhibidor de FAK se administra simultáneamente con la administración del agente inmunoterapéutico.

- 5 En algunas realizaciones, el sujeto ha sido tratado previamente con un agente quimioterapéutico o con radioterapia. En algunas realizaciones, el sujeto no ha respondido (por ejemplo, ha recaído, es insensible, no ha recibido o ha recibido poco beneficio) al tratamiento contra el cáncer convencional o estándar (por ejemplo, cirugía, terapia de primera línea para el cáncer). En algunas realizaciones, el sujeto no ha respondido (por ejemplo, ha recaído, es insensible, no ha recibido o ha recibido poco beneficio) al tratamiento de primera línea (por ejemplo, terapia de primera línea para el cáncer).

10 En algunas realizaciones, se identifica que el sujeto tiene PD-L1 o PD-L2 alto, por ejemplo, PD-L1 o PD-L2 alto en células tumorales. En algunas realizaciones, se identifica que el sujeto tiene PD-L1 o PD-L2 bajo, por ejemplo, PD-L1 o PD-L2 bajo en células tumorales. En algunas realizaciones, se identifica que el sujeto expresa genes inducidos por interferón gamma (IFN- γ).

- 15 Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de esta descripción se deben interpretar como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) por terapia.

Descripción detallada de la invención

- 20 La información técnica expuesta a continuación puede en algunos respectos ir más allá del alcance de la presente invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas. La información técnica adicional se proporciona para situar la invención actual en un contexto técnico más amplio y para ilustrar posibles desarrollos técnicos relacionados.

25 En el presente documento se describe un inhibidor de FAK para su uso en métodos de tratamiento de crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, en combinación con una inmunoterapia para el cáncer. Los solicitantes han descubierto que el tratamiento de un sujeto que padece crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer, con un inhibidor de FAK en combinación con una inmunoterapia para el cáncer, previene y trata más eficazmente el crecimiento celular anormal, por ejemplo, el cáncer, que con cualquier agente solo.

Métodos de tratamiento y administración

- 30 Los métodos descritos en el presente documento se refieren a tratar un sujeto humano que padece una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento)) con un inhibidor de FAK en combinación con una inmunoterapia contra el cáncer. Administrado "en combinación", como se usa en el presente documento, significa que dos (o más) tratamientos diferentes se administran al sujeto durante el transcurso de la aflicción del sujeto con el trastorno, por ejemplo, los dos o más tratamientos se administran después de que el sujeto haya sido diagnosticado con el trastorno y antes de que el trastorno haya sido curado o eliminado, o el tratamiento haya cesado por otros motivos. En algunas realizaciones, la administración de un tratamiento está todavía ocurriendo cuando empieza la administración del segundo, de manera que existe un solapamiento en términos de administración. Esto se denomina algunas veces en el presente documento administración "simultánea" o "concurrente". En otras

35 realizaciones, la administración de un tratamiento termina antes de que empiece la administración del otro tratamiento. En algunas realizaciones de cualquier caso, el tratamiento es más eficaz debido a la administración combinada. Por ejemplo, el segundo tratamiento es más eficaz, por ejemplo, se observa un efecto equivalente con menos del segundo tratamiento, o el segundo tratamiento reduce los síntomas a un mayor grado, del que se observaría si el segundo tratamiento fuera administrado en ausencia del primer tratamiento, o la situación análoga se observa con el primer tratamiento. En algunas realizaciones, la administración es tal que la reducción en un síntoma,

40 u otro parámetro relacionado con el trastorno es mayor que lo que se observaría con un tratamiento administrado en ausencia del otro. El efecto de los dos tratamientos puede ser parcialmente aditivo, completamente aditivo, o superior a aditivo. La administración puede ser tal que un efecto del primer tratamiento administrado sea todavía detectable cuando se administra el segundo.

- 45 En algunas realizaciones, el método comprende la administración de un inhibidor de FAK antes de la administración de una inmunoterapia del cáncer. En algunas realizaciones, el método comprende la administración de un inhibidor de FAK después de la administración de una inmunoterapia del cáncer. En algunas realizaciones, el método comprende la administración de un inhibidor de FAK simultáneamente con la administración de una inmunoterapia del cáncer.

- 50 Según la invención actualmente reivindicada, el inhibidor de FAK es VS-6063 (PF-04554878; defactinib).

Crecimiento celular anormal

Los métodos descritos en el presente documento se refieren al tratamiento o la prevención del crecimiento celular anormal en un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano). El crecimiento celular anormal, como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los

- 5 mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición del contacto). Esto incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan, por ejemplo, expresando una tirosina cinasa mutada o expresión en exceso de una tirosina cinasa receptora; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas, por ejemplo, en las que ocurre la activación aberrante de tirosina cinasas; (3) cualquier tumor que prolifere, por ejemplo, por tirosina cinasas receptoras; (4) cualquier tumor que prolifere, por ejemplo, por activación aberrante de serina/treonina cinasas; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas, por ejemplo, en las que ocurre la activación aberrante de serina/treonina cinasas. El crecimiento celular anormal puede referirse al crecimiento celular en células epiteliales (por ejemplo, carcinomas, adenocarcinomas); mesenquimatosas (por ejemplo, sarcomas (por ejemplo, leiomiosarcoma, sarcoma de Ewing)); hematopoyéticas (por ejemplo, linfomas, leucemias, mielodisplasias (por ejemplo, premalignas)); u otras (por ejemplo, melanoma, mesotelioma y otros tumores de origen desconocido).

En algunas realizaciones, el método es eficaz en el tratamiento de tumores malignos no hematológicos. En algunas realizaciones, el método es eficaz en el tratamiento del páncreas, carcinoma broncopulmonar no microcítico (NSCLC), carcinoma broncopulmonar microcítico (SCLC), mesotelioma, melanoma, cáncer de mama y de ovario. En una realización, el cáncer de mama es cáncer de mama triple negativo (por ejemplo, cáncer de mama que no expresa los genes para el receptor de estrógenos, receptor de progesterona y Her2/neu). En una realización, el cáncer de pulmón es carcinoma broncopulmonar no microcítico (NSCLC), por ejemplo, NSCLC mutante en KRAS. En una realización, el cáncer de ovario es cáncer de ovario avanzado (por ejemplo, cáncer de ovario avanzado o cáncer de ovario metastásico). En una realización, el método es eficaz en el tratamiento de mesotelioma (por ejemplo, mesotelioma pleural maligno, por ejemplo, mesotelioma pleural maligno quirúrgicamente operable).

25 *Trastornos neoplásicos*

El crecimiento celular anormal puede referirse a un trastorno neoplásico. Un "trastorno neoplásico" es una enfermedad o trastorno caracterizado por células que tienen la capacidad de crecimiento o replicación autónoma, por ejemplo, un estado o afección anormal caracterizado por crecimiento celular proliferativo. Una masa de tejido anormal como resultado del crecimiento o división celular anormal, o una "neoplasia," puede ser benigna, premaligna (carcinoma *in situ*) o maligna (cáncer).

30 Los trastornos neoplásicos a modo de ejemplo incluyen: carcinoma, sarcoma, trastornos metastásicos (por ejemplo, tumores que surgen de origen de la próstata, colon, pulmón, mama e hígado), trastornos hematopoyéticos neoplásicos, por ejemplo, leucemias, tumores metastásicos. El tratamiento con el compuesto puede ser en una cantidad eficaz para mejorar al menos un síntoma del trastorno neoplásico, por ejemplo, proliferación celular reducida, masa tumoral reducida, etc.

35 *Cáncer*

40 Los métodos inventivos de la presente invención pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento del cáncer, que incluyen, por ejemplo, tumores sólidos, tumores de tejido blando y metástasis de los mismos. Los métodos desvelados también son útiles en el tratamiento de cánceres no sólidos. Los tumores sólidos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, tumores malignos (por ejemplo, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas) de los diversos sistemas de órganos, tales como los de pulmón, mama, linfoide, tubo gastrointestinal (por ejemplo, colon) y las vías genitourinarias (por ejemplo, tumores renales, uroteliales o testiculares), faringe, próstata y ovario. Adenocarcinomas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cánceres colorrectales, carcinoma de células renales, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), carcinoma broncopulmonar no microcítico, cáncer pancreático (por ejemplo, adenocarcinoma pancreático metastásico) y del intestino delgado.

45 El cáncer puede incluir mesotelioma; neurofibromatosis; por ejemplo, neurofibromatosis de tipo 2, neurofibromatosis de tipo 1; cáncer renal; cáncer de pulmón, carcinoma broncopulmonar no microcítico; cáncer de hígado; cáncer de tiroides; ovario; cáncer de mama; un tumor del sistema nervioso; schwannoma; meningioma; schwannomatosis; neuroma acústico; carcinoma quístico adenoide; ependimoma; o tumores ependimarios. En algunas realizaciones, el cáncer presenta una reducida expresión y/o mutación de merlina, y/o delección y/o hipermethylación promotora del gen NF-2. En una realización, el cáncer es mesotelioma que presenta una reducida expresión y/o mutación de merlina, y/o delección y/o hipermethylación del promotor del gen NF-2.

50 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer renal.

55 El cáncer puede incluir cánceres caracterizados por comprender células madre de cáncer, células mesenquimatosas asociadas al cáncer o células cancerosas que inician tumores. El cáncer puede incluir cánceres que han sido caracterizados por estar Enriquecidos con células madre de cáncer, células mesenquimatosas asociadas al cáncer o células cancerosas que inician tumores (por ejemplo, un tumor Enriquecido con células que se ha sometido a una transición de epitelial a mesenquimatosa o un tumor metastásico).

- El cáncer puede ser un tumor primario, es decir, localizado en el sitio anatómico del inicio del crecimiento tumoral. El cáncer puede también ser metastásico, es decir, que aparece al menos en un segundo sitio anatómico distinto del sitio anatómico del inicio del crecimiento tumoral. El cáncer puede ser un cáncer recurrente, es decir, cáncer que vuelve tras el tratamiento, y después de un periodo de tiempo en el que el cáncer era indetectable. El cáncer recurrente puede estar localizado anatómicamente localmente en el tumor original, por ejemplo, anatómicamente cerca del tumor original; regionalmente en el tumor original, por ejemplo, en un ganglio linfático localizado cerca del tumor original; o distantemente al tumor original, por ejemplo, anatómicamente en una región remota del tumor original.
- 5 El cáncer también puede incluir, por ejemplo, pero no se limita a, cánceres epiteliales, de mama, pulmón, pancreáticos, colorrectales (por ejemplo, colorrectales metastásicos, por ejemplo, metastásicos mutado en K Ras), de próstata, cabeza y cuello, melanoma (por ejemplo, melanoma cutáneo mutado maligno localmente avanzado en N Ras o metastásico), leucemia mielógena aguda y glioblastoma. Los cánceres de mama a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama de tipo basal, cáncer de mama bajo en claudina, cánceres invasivos, inflamatorios, metaplásicos y avanzados Her-2 positivos o ER-positivos resistentes a la terapia.
- 10 Otros cánceres incluyen, pero no se limitan a, cerebro, abdominal, esófago, gastrointestinal, glioma, hígado, lengua, neuroblastoma, osteosarcoma, ovario, retinoblastoma, tumor de Wilms, mieloma múltiple, piel, linfoma, cánceres hemáticos y de la médula ósea (por ejemplo, tumores malignos hematológicos avanzados, leucemia, por ejemplo, leucemia mieloide aguda (por ejemplo, primaria o secundaria), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia de linfocitos T, tumores malignos hematológicos, trastornos mieloproliferativos avanzados, síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple recidivante o refractario, trastornos mieloproliferativos avanzados), carcinomatosis retiniana, de vejiga, cervical, renal, endometrial, meningioma, linfoma, piel, uterino, de pulmón, broncopulmonar no microcítico, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma, tumor sólido, tumor maligno hematológico, carcinoma de células escamosas, testicular, tiroides, mesotelioma, cerebral, vulvar, sarcoma, intestino, oral, 15 endocrino, salivar, seminoma espermatocítico, carcinoma tiroideo medular esporádico, células testiculares no proliferantes, cánceres relacionados con mastocitos malignos, linfoma no hodgkiniano y linfoma difuso de linfocitos B grandes.
- 20 Los cánceres a modo de ejemplo incluyen: leucemia linfoblástica aguda, adulto; leucemia linfoblástica aguda, infantil; leucemia mieloide aguda, adulto; carcinoma adrenocortical; carcinoma adrenocortical, infantil; linfoma relacionado con el sida; tumores malignos relacionados con el sida; cáncer anal; astrocitoma, cerebeloso infantil; astrocitoma, cerebeloso infantil; cáncer de las vías biliares, extrahepático; cáncer de vejiga; cáncer de vejiga, infantil; cáncer de huesos, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno; glioma del tronco encefálico, infantil; tumor cerebral, adulto; tumor cerebral, glioma del tronco encefálico, infantil; tumor cerebral, astrocitoma cerebeloso, infantil; tumor cerebral, 25 astrocitoma cerebral/glioma maligno, infantil; tumor cerebral, ependimoma, infantil; tumor cerebral, meduloblastoma, infantil; tumor cerebral, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, infantil; tumor cerebral, vía visual y glioma hipotalámico, infantil; tumor cerebral, infantil (otro); cáncer de mama; cáncer de mama y embarazo; cáncer de mama, infantil; cáncer de mama, masculino; adenomas/carcinoides bronquiales, infantil; tumor carcinoide, infantil; tumor carcinoide, gastrointestinal; carcinoma, adrenocortical; carcinoma, célula de los islotes; carcinoma de origen desconocido; linfoma del sistema nervioso central, primario; astrocitoma cerebeloso, infantil; astrocitoma cerebral/glioma maligno, infantil; cáncer de cuello uterino; cánceres infantiles; leucemia linfocítica crónica; leucemia mielógena crónica; trastornos mieloproliferativos crónicos; sarcoma de células claras de las vainas tendinosas; cáncer de colon; cáncer colorrectal, infantil; linfoma cutáneo de linfocitos T; cáncer endometrial; ependimoma, infantil; cáncer epitelial, ovario; cáncer de esófago; cáncer de esófago, infantil; familia de tumores de Ewing; tumor extracranial de células germinativas, infantil; tumor extragonadal de células germinativas; cáncer extrahepático de las vías biliares; cáncer de ojo, melanoma intraocular; cáncer de ojo, retinoblastoma; cáncer de la vesícula biliar; cáncer gástrico (estómago); cáncer gástrico (estómago), infantil; tumor carcinoide gastrointestinal; tumor de células germinativas, extracranial, infantil; tumor de células germinativas, extragonadal; tumor de células germinativas, ovario; tumor trofoblástico gestacional; glioma, tronco encefálico infantil; glioma, vía visual e hipotalámica infantil; leucemia de células pilosas; cáncer de cabeza y cuello; cáncer hepatocelular (hígado), adulto (primario); cáncer hepatocelular (hígado), infantil (primario); linfoma de Hodgkin, adulto; linfoma de Hodgkin, infantil; linfoma de Hodgkin durante el embarazo; cáncer hipofaríngeo; glioma hipotalámico y de la vía visual, infantil; melanoma intraocular; carcinoma de células de los islotes (páncreas endocrino); sarcoma de Kaposi; cáncer de riñón; cáncer laringeo; cáncer laringeo, infantil; leucemia, linfoblástica aguda, adulto; leucemia, linfoblástica aguda, infantil; leucemia, mieloide aguda, adulto; leucemia, mieloide aguda, infantil; leucemia, linfocítica crónica; leucemia, mielógena crónica; leucemia, célula pilosa; cáncer de labio y de la cavidad bucal; cáncer de hígado, adulto (primario); cáncer de hígado, infantil (primario); cáncer de pulmón, no microcítico; cáncer de pulmón, microcítico; leucemia linfoblástica, aguda, adulto; leucemia linfoblástica, infantil aguda; leucemia linfocítica, crónica; linfoma, relacionado con el sida; linfoma, sistema nervioso central (primario); linfoma, linfocitos T cutáneos; linfoma, Hodgkin, adulto; linfoma, Hodgkin, infantil; linfoma, Hodgkin durante el embarazo; linfoma, no hodgkiniano, adulto; linfoma, no hodgkiniano, infantil; linfoma, no hodgkiniano, infantil; linfoma, no hodgkiniano durante el embarazo; linfoma, sistema nervioso central primario; macroglobulinemia, Waldenstrom; cáncer de mama masculino; mesotelioma maligno, adulto; mesotelioma maligno, infantil; timoma maligno; meduloblastoma, infantil; melanoma; melanoma, intraocular; carcinoma de células de Merkel; mesotelioma, maligno; cáncer escamoso metastásico de cuello de origen oculto; síndrome de neoplasia

endocrina múltiple, infantil; mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas; micosis fungoide; síndromes mielodisplásicos; leucemia mielógena, crónica; leucemia mieloide, aguda infantil; mieloma, múltiples; trastornos mieloproliferativos, crónicos; cáncer de fosa nasal y senos paranasales; cáncer nasofaringeo; cáncer nasofaringeo, infantil; neuroblastoma; linfoma no hodgkiniano, adulto; linfoma no hodgkiniano, infantil; linfoma no hodkiniano durante el embarazo; carcinoma broncopulmonar no microcítico; cáncer de boca, infantil; cáncer de la cavidad bucal y labios; cáncer orofaríngeo; osteosarcoma/histiocitoma de hueso fibroso maligno; cáncer de ovario, infantil; cáncer epitelial de ovario; tumor de ovario de células germinativas; tumor de ovario de bajo potencial maligno; cáncer pancreático; cáncer pancreático, infantil; cáncer pancreático, célula de los islotes; cáncer de senos paranasales y de fosa nasal; cáncer de paratiroides; cáncer de pene; feocromocitoma; tumores neuroectodérmicos pineales y supratentoriales primitivos, infantiles; tumor de pituitaria; neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; blastoma pleuropulmonar; embarazo y cáncer de mama; embarazo y linfoma de Hodgkin; embarazo y linfoma no hodgkiniano; linfoma primario del sistema nervioso central; cáncer de hígado primario, adulto; cáncer de hígado primario, infantil; cáncer de próstata; cáncer de recto; cáncer de células renales (riñón); cáncer de células renales, infantil; pelvis renal y uréter, cáncer de células de transición; retinoblastoma; rhabdomiosarcoma, infantil; cáncer de las glándulas salivales; cáncer de las glándulas salivales, infantil; sarcoma, familia de tumores de Ewing; sarcoma, Kaposi; sarcoma (osteosarcoma)/histiocitoma de hueso fibroso maligno; sarcoma, rhabdomiosarcoma, infantil; sarcoma, tejido blando, adulto; sarcoma, tejido blando, infantil; síndrome de Sézary; cáncer de piel; cáncer de piel, infantil; cáncer de piel (melanoma); carcinoma de piel, célula de Merkel; carcinoma broncopulmonar microcítico; cáncer del intestino delgado; sarcoma de tejido blando, adulto; sarcoma de tejido blando, infantil; cáncer escamoso del cuello con origen oculto, metastásico; cáncer de estómago (gástrico); cáncer de estómago (gástrico), infantil; tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, infantil; linfoma de linfocitos T, cutáneo; cáncer testicular; timoma, infantil; timoma, maligno; cáncer de tiroides; cáncer de tiroides, infantil; cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter; tumor trofoblástico, gestacional; sitio primario desconocido, cáncer, infantil; cánceres poco usuales, infantiles; uréter y pelvis renal, cáncer de células de transición; cáncer de uretra; sarcoma uterino; cáncer vaginal; glioma de la vía visual e hipotalámico; cáncer vulvar; macroglobulinemia de Waldenstrom; y tumor de Wilms. También se pueden tratar y/o prevenir las metástasis de los cánceres mencionados anteriormente según los métodos descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, el tumor es un tumor de los tejidos hematopoyéticos y linfoides o un tumor que afecta a la sangre, la médula ósea, la linfa y el sistema linfático. Los tumores malignos hematológicos incluyen leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia monocítica aguda, otras leucemias, linfomas de Hodgkin y linfomas no hodgkinianos.

En algunas realizaciones, el tumor es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el tumor sólido es localmente avanzado o metastásico. En algunas realizaciones, el tumor sólido es refractario (por ejemplo, resistente) después de la terapia convencional.

Los métodos descritos en el presente documento pueden reducir, mejorar o en conjunto eliminar el trastorno, y/o sus síntomas asociados, para evitar que empeore, para ralentizar la tasa de progresión, o para minimizar la tasa de reaparición del trastorno una vez se ha eliminado inicialmente (es decir, para evitar una recaída). Una dosis y pauta terapéutica adecuadas pueden variar dependiendo de los compuestos específicos, combinaciones y/o composiciones farmacéuticas usadas y el modo de administración de los compuestos, combinaciones y/o composiciones farmacéuticas. En algunas realizaciones, el método aumenta la duración promedio de la supervivencia, aumenta la duración promedio de la supervivencia sin progresión, y/o reduce la tasa de reaparición, de sujetos tratados con las combinaciones descritas en el presente documento en un modo estadísticamente significativo.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma broncopulmonar no microcítico (NSCLC), por ejemplo, NSCLC mutante en KRAS; cáncer metastásico), cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer de ovario inoperable de escasa malignidad, avanzado o de ovario metastásico), cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo (por ejemplo, cáncer de mama que no expresa los genes para el receptor de estrógenos, receptor de la progesterona y Her2/neu)), cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón (por ejemplo, tumor de Wilms, tumor rabdoide; nefroma (por ejemplo, nefrona mesoblástico)) o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, mesotelioma (por ejemplo, mesotelioma pleural maligno, por ejemplo, mesotelioma pleural maligno operable quirúrgicamente) o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de ovario, cáncer pancreático, carcinoma broncopulmonar no microcítico, cáncer de cabeza y cuello. En algunas realizaciones, el cáncer es metastásico. En algunas realizaciones, el crecimiento celular anormal es localmente recurrente (por ejemplo, el sujeto tiene una enfermedad localmente recurrente, por ejemplo, cáncer).

Los métodos inventivos de la presente invención contemplan administraciones individuales, así como múltiples, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de FAK en combinación con una inmunoterapia. Las combinaciones, por ejemplo, una combinación como se describe en el presente documento, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con una inmunoterapia, se pueden administrar en intervalos regulares, dependiendo de la naturaleza, la gravedad y el grado de afección del sujeto. En algunas realizaciones, una combinación como se describe en el presente documento, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con una inmunoterapia, se administra en una dosis única. En algunas realizaciones, una combinación como se describe en el presente documento, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con una inmunoterapia, se administra en dosis múltiples. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación como se describe en el presente documento, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con una inmunoterapia, se puede administrar por vía oral y periódicamente en intervalos regulares (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces cada 1, 2, 3, 4, 5 o 6 días, o cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 semanas, o cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 meses o más).

En algunas realizaciones, una combinación como se describe en el presente documento, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con una inmunoterapia, se administra en un intervalo predeterminado (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces cada 1, 2, 3, 4, 5 o 6 días, o cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 semanas, o cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 meses o más).

Compuestos

Los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración de un inhibidor de FAK y una inmunoterapia a un sujeto que tiene crecimiento celular anormal. Los compuestos a modo de ejemplo que inhiben FAK incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

Inhibidores de FAK

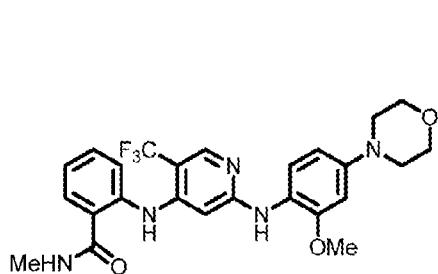
Se pueden adaptar potentes inhibidores de las proteínas tirosina cinasas FAK al uso terapéutico como agentes antiproliferativos (por ejemplo, contra el cáncer), antitumorales (por ejemplo, eficaces contra tumores sólidos), antiangiogénesis (por ejemplo, detienen o previenen la proliferación de vasos sanguíneos) en mamíferos, particularmente en seres humanos. Los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, inhibidores de FAK, pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento)). Los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, inhibidores de FAK, pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de tumores malignos no hematológicos, una variedad de trastornos hiperproliferativos humanos, tales como tumores malignos y benignos de hígado, riñón, vejiga, mama, gástricos, de ovario, colorrectales, próstata, pancreáticos, de pulmón, vulvares, tiroideos, carcinomas hepáticos, sarcomas, glioblastomas, cabeza y cuello, y otras afecciones hiperplásicas, tales como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) e hiperplasia benigna de la próstata (por ejemplo, BPH), y en la prevención y el tratamiento de trastornos, tales como mesotelioma. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, inhibidores de FAK, inhiben la proteína tirosina cinasa 2 (PYK2).

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, están presentes en una composición en la cantidad del 5, 10, 11, 12, 12.5, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 % p/p o mayor. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, están presentes en una composición en la cantidad desde aproximadamente el 5 % hasta el 60 %, 5 % al 50 %, 10 % al 50 %, 10 % al 40 % p/p.

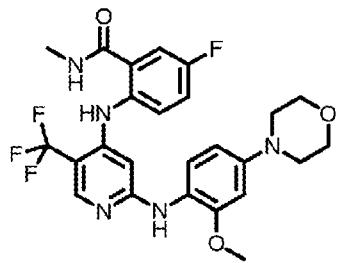
Los siguientes ejemplos de inhibidores de FAK incluyen, pero no se debe interpretar que se limitan a:

Compuestos VS-4718 y VS-5095

Los inhibidores de FAK a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, VS-4718, VS-5095 y compuestos relacionados, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los compuestos VS-4718, VS-5095 y compuestos relacionados se describen en los documentos de patente PCT/US2010/045359 y US20110046121. Un compuesto de la fórmula (I-a) también se denomina VS-4718. Un compuesto de la fórmula (I-b) también se denomina VS-5095. En algunas realizaciones, el inhibidor de FAK es un compuesto de la fórmula (I-a) o (I-b):



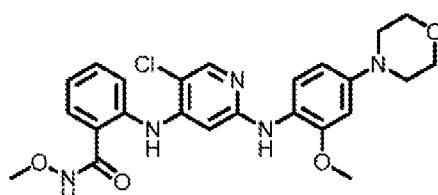
Fórmula (I-a)



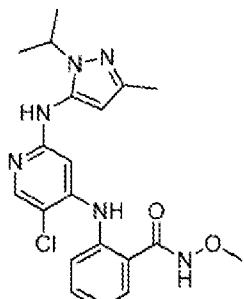
Fórmula (I-b)

GSK2256098

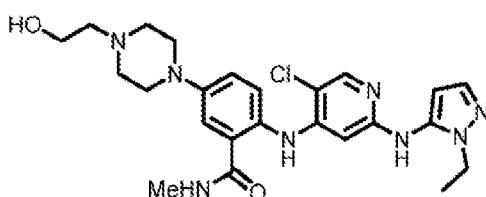
Los inhibidores de FAK a modo de ejemplo también incluyen, pero no se limitan a, GSK2256098 y compuestos relacionados, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. GSK2256098 y compuestos relacionados se describen en los documentos de patente US20100113475, US20100317663, US20110269774, US20110207743, 5 US20140155410 y US20140107131. En algunas realizaciones, el inhibidor de FAK es un compuesto de la fórmula (I-c1), (I-c2), (I-c3), (I-c4) o (I-c5):



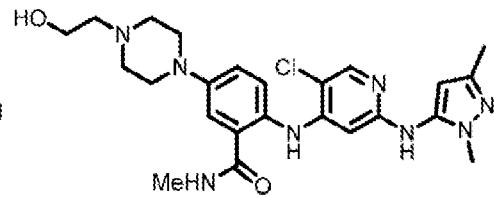
Fórmula (I-c1)



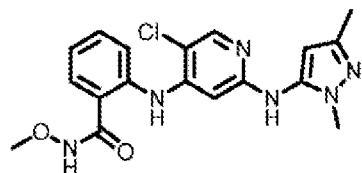
Fórmula (I-c2)



Fórmula (I-c3)



Fórmula (I-c4)

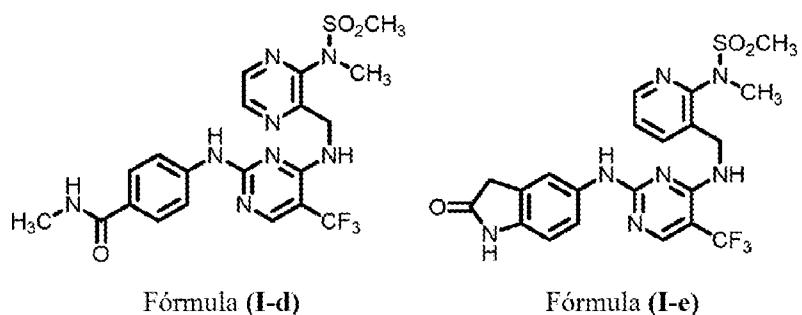


Fórmula (I-c5)

10

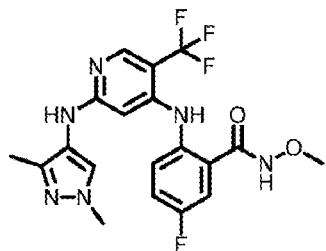
Compuesto VS-6063 y VS-6062

Los inhibidores de FAK a modo de ejemplo también incluyen, pero no se limitan a, VS-6063, VS-6062, y compuestos relacionados, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (por ejemplo, clorhidrato de VS-6063, clorhidrato de VS-6062). VS-6063, VS-6062, y compuestos relacionados también se desvelan en, por ejemplo, el n.^o 15 de patente de EE. UU. 7.928.109, EP1578732, PCT/IB2004/202744, PCT/IB2003/005883, PCT/IB2005/001201 y PCT/IB2006/003349. VS-6063 también se conoce como un compuesto de la fórmula (I-d), defactinib y PF-04554878. VS-6062 también se conoce como un compuesto de la fórmula (I-d) y PF-00562271. En algunas realizaciones, el inhibidor de FAK es un compuesto de la fórmula (I-d) o (I-e):



Otros inhibidores de FAK

Los inhibidores de FAK a modo de ejemplo también incluyen, pero no se limitan a, un compuesto de la fórmula (I-f), fórmula (I-g), y compuestos relacionados, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Un compuesto de la fórmula (I-f) y compuestos relacionados se describen en la patente de EE. UU. n.º 8.569.298. En algunas realizaciones, el inhibidor de FAK es 2-[[2[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-5-fluoro-N-metoxi-benzamida, o un compuesto de la fórmula (I-f):



Fórmula (I-f)

En algunas realizaciones, el inhibidor de FAK es BI 853520.

10 *Inmunoterapia*

Los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración de un inhibidor de FAK y una inmunoterapia a un sujeto que tiene crecimiento celular anormal. Las inmunoterapias a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, las siguientes.

En algunas realizaciones, el agente inmunoterapéutico es un compuesto (por ejemplo, un ligando, un anticuerpo) 15 que inhibe la vía de bloqueo del punto de control inmunitario. Inmunoterapia del cáncer se refiere al uso del sistema inmunitario para tratar el cáncer. Tres grupos principales de inmunoterapia usados para tratar el cáncer incluyen terapias basadas en células, basadas en anticuerpos y con citocinas. Todos los grupos explotan la presentación de las células cancerosas de estructuras sutilmente diferentes (por ejemplo, estructura molecular; antígenos, proteínas, moléculas, hidratos de carbono) sobre su superficie que se pueden detectar por el sistema inmunitario. La 20 inmunoterapia del cáncer (es decir, la inmunoterapia antitumoral o los inmunoterapéuticos antitumorales) incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos del punto de control inmunitario (por ejemplo, anticuerpos PD-1, anticuerpos PD-L1, anticuerpos PD-L2, anticuerpos CTLA-4, anticuerpos TIM3, anticuerpos LAG3, anticuerpos TIGIT); y vacunas contra el cáncer (es decir, vacunas antitumorales).

Las terapias basadas en células (por ejemplo, vacunas contra el cáncer) implican normalmente la retirada de células 25 inmunitarias de un sujeto que padece cáncer, ya sea de la sangre o de un tumor. Las células inmunitarias específicas del tumor se activarán, crecerán y volverán a un sujeto que padece cáncer donde las células inmunitarias proporcionen una respuesta inmunitaria contra el cáncer. Los tipos de células que se pueden usar de esta forma son, por ejemplo, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos citolíticos activados por linfocinas, linfocitos T citotóxicos, células dendríticas, terapias CAR-T (es decir, linfocitos T con receptor quimérico para el antígeno que 30 son linfocitos T manipulados para dirigirse a antígenos específicos), terapia TIL (es decir, administración de linfocitos infiltrantes de tumor), genoterapia TCR, vacunas de proteína y vacunas de ácido nucleico. Una terapia a modo de ejemplo basada en células es Provenge. En algunas realizaciones, la terapia basada en células es una terapia CAR-T.

La interleucina-2 y el interferón-alfa son ejemplos de citocinas, proteínas que regulan y coordinan el comportamiento 35 del sistema inmunitario.

Las terapias de anticuerpos son proteínas de anticuerpo producidas por el sistema inmunitario y que se unen a un antígeno diana sobre la superficie de una célula. Los anticuerpos están normalmente codificados por un gen o genes

de inmunoglobulina, o fragmentos de los mismos. En la fisiología normal, el sistema inmunitario usa anticuerpos para combatir los patógenos. Cada anticuerpo es específico de una o algunas proteínas, y se usan las que se unen a antígenos del cáncer, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer. Los anticuerpos son capaces de unirse específicamente a un antígeno o epítopo. (Fundamental Immunology, 3.^a edición, W.e., Paul, ed., Raven Press, N.Y. 1993). La unión específica ocurre en el antígeno o epítopo correspondiente, incluso en presencia de una población heterogénea de proteínas y otros productos biológicos. La unión específica de un anticuerpo indica que se une a su antígeno diana o epítopo con una afinidad que es sustancialmente superior a la unión a antígenos irrelevantes. La diferencia relativa en la afinidad es frecuentemente al menos 25 % superior, más frecuentemente al menos 50 % superior, casi siempre al menos 100 % superior. La diferencia relativa puede ser, por ejemplo, al menos 2 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces, o al menos 1000 veces.

Los tipos de anticuerpos a modo de ejemplo incluyen, sin limitación, humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, monocatenarios, fragmentos de unión al anticuerpo y diaanticuerpos. Una vez se unen a un antígeno del cáncer, los anticuerpos pueden inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, activar el sistema del complemento, prevenir la interacción del receptor con su ligando o administrar una carga de quimioterapia o radiación, todos los cuales pueden conducir a muerte celular. Los anticuerpos a modo de ejemplo para el tratamiento del cáncer incluyen, pero no se limitan a, alemtuzumab, bevacizumab, bretuximab vedotina, cetuximab, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab tiuxetan, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab, durvalumab y pidilizumab.

20 *Anticuerpos bloqueadores del punto de control*

Los métodos descritos en el presente documento comprenden, en algunas realizaciones, el tratamiento de un sujeto humano que padece una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento, comprendiendo el método la administración de una composición que comprende una inmunoterapia para el cáncer (por ejemplo, un agente inmunoterapéutico). En algunas realizaciones, el agente inmunoterapéutico es un compuesto (por ejemplo, un inhibidor o anticuerpo) que inhibe la vía de bloqueo del punto de control inmunitario. Las proteínas del punto de control inmunitario, en condiciones fisiológicas normales, mantienen la autotolerancia (por ejemplo, previenen la autoinmunidad) y protegen los tejidos del daño cuando el sistema inmunitario está respondiendo a, por ejemplo, la infección por patógenos. Las proteínas del punto de control inmunitario pueden ser desreguladas por tumores como un importante mecanismo de resistencia inmunitaria (Pardoll, Nature Rev. Cancer, 2012, 12, 252-264). Los agonistas de los receptores o antagonistas coestimulantes de señales inhibidoras (por ejemplo, proteínas del punto de control inmunitario) proporcionan una amplificación de las respuestas de linfocitos T específicas de antígeno. Los anticuerpos que bloquean los puntos de control inmunitarios no se dirigen a células tumorales directamente, sino que normalmente se dirigen a receptores de linfocitos o a sus ligandos para potenciar la actividad antitumoral endógena.

35 Los anticuerpos bloqueantes del punto de control a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-LAG3 (es decir, anticuerpos contra el gen 3 de activación de linfocitos) y anti-TIM3 (es decir, anticuerpos contra la proteína 3 de la membrana de linfocitos T). Los anticuerpos anti-CTLA-4 a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ipilimumab y tremelimumab. Los ligandos anti-PD-1 a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, PD-L1 (es decir, B7-H1 y CD274) y PD-L2 (es decir, B7-DC y CD273). Los anticuerpos anti-PD-1 a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, nivolumab (es decir, MDX-1106, BMS-936558 u ONO-4538), CT-011, AMP-224, pembrolizumab (nombre comercial Keytruda) y MK-3475. Los anticuerpos específicos de PD-L1 a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, BMS936559 (es decir, MDX-1105), MEDI4736 y MPDL-3280A. Los anticuerpos bloqueantes del punto de control a modo de ejemplo también incluyen, pero no se limitan a, IMP321 y MGA271.

45 Los linfocitos T reguladores (por ejemplo, CD4+, CD25+ o T-reg) también están implicados en el control de la distinción entre los auto y no auto-antígenos (por ejemplo, extraños), y pueden representar un mecanismo importante en la supresión de la respuesta inmunitaria en muchos cánceres. Los linfocitos T-reg pueden o emergen del timo (es decir, "T-reg naturales") o pueden diferenciarse de linfocitos T maduros en circunstancias de inducción de tolerancia periférica (es decir, "T-reg inducidos"). Por lo tanto, cabría esperar que las estrategias que minimizan la acción de linfocitos T-reg facilitaran la respuesta inmunitaria a tumores (Sutmuller, van Duivemvoorde et al., 2001).

50 En algunas realizaciones, los compuestos (compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, un inhibidor FAK) y composiciones (por ejemplo, composiciones que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo, un inhibidor FAK) se usan con una inmunoterapia para el cáncer (por ejemplo, un anticuerpo bloqueante del punto de control) para tratar un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano), por ejemplo, que padece una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento)).

Los métodos inventivos de la presente invención contemplan administraciones individuales, así como múltiples, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento. Los compuestos, por ejemplo, un compuesto como se describe en el presente documento, se pueden administrar en intervalos regulares, dependiendo de la naturaleza, gravedad y grado de la afección del sujeto. En algunas

realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra en una dosis única. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra en dosis múltiples.

Anticuerpos coestimulantes

Los métodos descritos en el presente documento comprenden, en algunas realizaciones, el tratamiento de un sujeto humano que padece una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento, comprendiendo el método la administración de una composición que comprende una inmunoterapia para el cáncer (por ejemplo, un agente inmunoterapéutico). En algunas realizaciones, el agente inmunoterapéutico es un inhibidor o anticuerpo coestimulante. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden agotar o activar anti-4-1BB, anti-OX40, anti-GITR, anti-CD27 y anti-CD40, y variantes de los mismos.

10 Agentes terapéuticos adicionales / terapia de combinación

Los métodos de la presente invención se pueden administrar en combinación con un agente adicional (por ejemplo, agente terapéutico). El agente adicional puede incluir, pero no se limitan a, un agente antitumoral o antineoplásico, por ejemplo, un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

En algunas realizaciones, los métodos y composiciones descritos en el presente documento (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con una inmunoterapia) se administra junto con una terapia adicional (por ejemplo, tratamiento contra el cáncer). En una realización, una mezcla de uno o más compuestos o composiciones farmacéuticas se puede administrar con la combinación descrita en el presente documento, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con una inmunoterapia, a un sujeto que lo necesita. En otra realización más, uno o más compuestos o composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) se pueden administrar con la combinación descrita en el presente documento, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con una inmunoterapia, para el tratamiento o la evitación de diversas enfermedades, que incluyen, por ejemplo, cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, coagulación de la sangre, inflamación, rubor, obesidad, envejecimiento, estrés, etc. En diversas realizaciones, las terapias de combinación que comprenden un compuesto o composición farmacéutica descrita en el presente documento pueden referirse a (1) composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos en combinación con la combinación descrita en el presente documento, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con una inmunoterapia; y (2) coadministración de uno o más compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento con la combinación descrita en el presente documento, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con una inmunoterapia, en donde el compuesto o composición farmacéutica descrita en el presente documento no se ha formulado en las mismas composiciones. En algunas realizaciones, las combinaciones descritas en el presente documento (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con una inmunoterapia) se administran con un tratamiento adicional (por ejemplo, un tratamiento contra el cáncer adicional). En algunas realizaciones, el tratamiento adicional (por ejemplo, un tratamiento contra el cáncer adicional) se puede administrar simultáneamente (por ejemplo, al mismo tiempo), en las mismas composiciones o separadas, o una detrás de otra. La administración secuencial se refiere a la administración de un tratamiento antes (por ejemplo, inmediatamente antes, menos de 5, 10, 15, 30, 45, 60 minutos; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96 o más horas; 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más días; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más semanas antes) de la administración de un tratamiento adicional (por ejemplo, un compuesto o terapia). También se puede invertir el orden de administración del primer y segundo compuesto o terapia.

Los métodos de la invención se pueden usar o administrar en combinación con una o más terapias adicionales (por ejemplo, tratamiento para el cáncer, por ejemplo, cirugía, fármaco(s) adicional(es) o agentes terapéuticos) para el tratamiento del trastorno/enfermedades mencionadas. Las terapias adicionales (por ejemplo, tratamiento para el cáncer, por ejemplo, fármaco(s) o agentes terapéuticos descritos en el presente documento) se pueden administrar en la misma formulación o en formulaciones separadas. Si se administra en formulaciones separadas, los compuestos de la invención se pueden administrar uno detrás de otro o simultáneamente con el (los) otro(s) fármaco(s).

Además de ser capaz de administrarse en combinación con una o más terapias adicionales (por ejemplo, tratamiento para el cáncer, por ejemplo, cirugía, fármaco(s) adicional(es) o agentes terapéuticos), los métodos de la invención se pueden administrar o simultáneamente (como un preparado combinado) o uno detrás de otro con el fin de lograr un efecto deseado. Esto es especialmente deseable donde el perfil terapéutico de cada compuesto sea diferente de forma que el efecto combinado de los dos fármacos proporcione un resultado terapéutico mejorado.

Los tratamientos para el cáncer a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo: quimioterapia, terapias dirigidas, tales como terapias con anticuerpos, inmunoterapia y terapia hormonal. Los ejemplos de cada uno de estos tratamientos se proporcionan a continuación.

Quimioterapia

En algunas realizaciones, los métodos de la invención se administran con una quimioterapia. La quimioterapia es el tratamiento del cáncer con fármacos que pueden destruir las células cancerosas. "Quimioterapia" se refiere normalmente a fármacos citotóxicos que afectan a las células rápidamente divisoras en general, a diferencia de la terapia dirigida. Los fármacos de quimioterapia interfieren con la división celular en diversas formas posibles, por ejemplo, con la duplicación de ADN o la separación de cromosomas recién formados. La mayoría de las formas de quimioterapia se dirigen a todas las células rápidamente divisoras y no son específicas de células cancerosas, aunque cierto grado de especificidad puede proceder de la incapacidad de muchas células cancerosas para reparar el daño del ADN, mientras que las células normales generalmente pueden.

- 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55
- Los métodos de la invención se pueden usar con agentes antitumorales, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, agentes antitumorales derivados de planta, derivados de camptotecina, inhibidores de tirosina cinasas, anticuerpos, interferones y/o modificadores de la respuesta biológica. A este respecto, lo siguiente es una lista no limitante de los ejemplos de agentes adicionales, por ejemplo, agentes terapéuticos adicionales, que se pueden usar con los métodos de la invención.
- Los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carbocuona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apazicuona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, mafosfamida y mitolactol; compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino o satraplatino;
 - Los antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, 6-mercaptopurina ribósido, mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación con leucovorina, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilicitidina, citosina arabinósido, hidroxiurea, TS-1, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina, vinorelbina; o por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos desvelados en la solicitud de patente europea n.º 239362, tal como el ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-thenoil)-L-glutámico;
 - Los antibióticos incluyen, pero no se limitan a: aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, bleomicina, daunorubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, galarubicina, idarubicina, mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, estimelámero, estreptozocina, valrubicina o zinostatina;
 - Agentes de terapia hormonal, por ejemplo, exemestano (Aromasin), lupon, anastrozol (Arimidax), doxercalciferol, fadrozol, formestano, antiestrógenos tales como citrato de tamoxifeno (Nolvadex) y fulvestrant, Treistar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol (Femara), o antiandrógenos, tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex® (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-trifluorometil)propionanilida) y combinaciones de los mismos;
 - Sustancias antitumorales derivadas de planta incluyen, por ejemplo, las seleccionadas de inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina, docetaxel (Taxotere) y paclitaxel;
 - Agentes citotóxicos inhibidores de la topoisomerasa incluyen uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en aclarubicina, amonafida, belotecán, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecán, HCl de irinotecán (Camptosar), edotecarina, epirubicina (Ellence), etopósido, exatecán, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido y topotecán, y combinaciones de los mismos;
 - Agentes inmunológicos incluyen, pero no se limitan a, interferones y numerosos otros agentes inmunopotenciadores. Los interferones incluyen, pero no se limitan a, interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón, alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a o interferón gamma-n1. Otros agentes incluyen, pero no se limitan a, filgrastim, lentinano, sizofilan, TheraCys, ubenimex, WF-10, aldesleucina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazine, daclizumab, denileucina, gentuzumab ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan, vacuna contra el melanoma (Corixa), molgramostim, OncoVAX-CL, sargramostim, tasonermin, tecleucina, timafasin, tositumomab, Virulizin, Z-100, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pemtumomab y Provenge;
 - Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células tisulares para dirigirlos para que tengan actividad antitumoral. Dichos agentes incluyen, pero no se limitan a, krestina, lentinan, sizofiran, picibanil o ubenimex;

- Otros agentes antineoplásicos incluyen, pero no se limitan a, alitretinoína, ampligen, atrasentán, bexaroteno, bortezomib, bosentán, calcitriol, exisulind, finasterida, fotemustina, ácido ibandrónico, miltefosina, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazina, dacarbazina, hidroxicarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazaroteno, TLK-286, Velcade, Tarceva o tretinoína;

5 • Otros compuestos antiangiogénicos incluyen, pero no se limitan a, acitretina, fenretinida, talidomida, ácido zoledrónico, angiostatina, aplidina, cilengitida, combretastatina A-4, endostatina, haloquinona, rebimastat, removab, Revlimid, escualamina, ukraína y Vitaxin;

- Los compuestos coordinados con platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino, nedaplatino u oxaliplatino;

10 • Derivados de camptotecina incluyen, pero no se limitan a, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecán, SN-38, edotecarina y topotecán;

- Los inhibidores de tirosina cinasas incluyen, pero no se limitan a, Iressa o SU5416;

- Los anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, herceptin, erbitux, avastin o rituximab; y

15 • Los interferones incluyen, pero no se limitan a, interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón, alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a o interferón gamma-n1.

Debido a que algunos fármacos funcionan mejor juntos que solos, dos o más fármacos se administran frecuentemente al mismo tiempo o uno detrás de otro. Frecuentemente, dos o más agentes de quimioterapia se usan como quimioterapia de combinación. En algunas realizaciones, los agentes de quimioterapia (incluyendo la quimioterapia de combinación) se pueden usar en combinación con los métodos descritos en el presente documento.

Terapia dirigida

En algunas realizaciones, los métodos de la invención se administran con una terapia dirigida. La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de células cancerosas. Los fármacos para terapia dirigida de moléculas pequeñas son, en general, inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, expresadas en exceso, o de otro modo críticas dentro de la célula cancerosa. Ejemplos destacados son los inhibidores de las tirosina cinasas, tales como axitinib, bosutinib, cediranib, desatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, lestanrinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib y vandetanib, y también inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas, tales como alvocidib y seliciclib. La terapia con anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína sobre la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) usado normalmente en cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y

25 tositumomab usado normalmente en una variedad de tumores malignos de linfocitos B. Otros anticuerpos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cituximab, panitumumab, trastuzumab, alemtuzumab, bevacizumab, edrecolomab y gemtuzumab. Las proteínas de fusión a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, afilbercept y

30 35 denileucina diftitox. La terapia dirigida también puede implicar péptidos pequeños como "dispositivos de guiado" que se pueden unir a receptores de la superficie celular o matriz extracelular afectada que rodea el tumor. Los radionúclidos que se unen a estos péptidos (por ejemplo, RGD) destruyen con el tiempo la célula cancerosa si el núcleo decae en la proximidad de la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye BEXXAR®. En algunas realizaciones, la terapia dirigida se puede usar en combinación con los métodos de la invención.

40 *Agentes antiinflamatorios*

Los métodos de la invención pueden administrarse con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como agentes (por ejemplo, salicilatos (aspirina (ácido acetilsalicílico), diflunisal, salsalato), derivados de ácido propiónico (ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, Oxaprozina, loxoprofeno), derivados de ácido acético (indometacina, sulindac, etodolac, ketorolac, diclofenac, nabumetona), derivados de ácido enólico (oxicam) (piroxicam, meloxicam, tenoxicam, dixoxicam, lornoxicam, isoxicam), derivados de ácido fenámico (fenamatos) (ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico), inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs) (celecoxib), sulfonanilidas (nimesulida), esteroides (por ejemplo, hidrocortisona (cortisol), acetato de cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona).

Agentes analgésicos

Los métodos de la invención se pueden administrar con agentes analgésicos. Los analgésicos incluyen, pero no se limitan a, opiáceos (por ejemplo, morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, dihidromorfina, petidina, buprenorfina, tramadol, venlafaxina), paracetamol y agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, salicilatos (aspirina

(ácido acetilsalicílico), diflunisal, salsalato), derivados de ácido propiónico (ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno), derivados de ácido acético (indometacina, sulindac, etodolac, ketorolac, diclofenac, nabumetona), derivados de ácido enólico (oxicam) (piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, isoxicam), derivados de ácido fenámico (fenamatos) (ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico), inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs) (celecoxib), sulfonanilidas (nimesulida).

Agentes antieméticos

Los métodos de la invención se pueden administrar con un agente antiemético. Los agentes antieméticos incluyen, pero no se limitan a, antagonistas de receptores de 5-HT3 (dolasetrón (Anzemet), granisetrón (Kytril, Sancuso), ondansetrón (Zofran), tropisetrón (Navoban), palonosetrón (Aloxi), mirtazapina (Remeron)), antagonistas de la dopamina (domperidona, olanzapina, droperidol, haloperidol, clorpromazina, prometazina, proclorperazina, metoclopramida (Reglan), alizaprida, proclorperazina (Compazine, Stemzine, Buccastem, Stemetil, Phenotil), antagonista de receptores de NK1 (Aprepitant (Emend), antihistamínicos (ciclizina, difenhidramina (Benadryl), dimenhidrinato (Gravol, Dramamine), meclozina (Bonine, Antivert), prometazina (Pentazina, Phenergan, Promacot), hidroxizina), benzodiacepinas (lorazepam, midazolam), anticolinérgicos (hioscina), esteroides (dexametasona).

Radioterapia

Los métodos de la invención se pueden usar en combinación con energía o partículas dirigidas, o tratamientos con radioisótopo, por ejemplo, radioterapias, por ejemplo, oncología radioterápica, para el tratamiento de enfermedad proliferativa, por ejemplo, cáncer, por ejemplo, cáncer asociado con células madre cancerígenas. Los métodos de la invención se pueden administrar a un sujeto simultáneamente o uno detrás de otro junto con la energía o partículas dirigidas, o tratamientos con radioisótopos. Por ejemplo, los métodos de la invención se pueden administrar antes, durante o después de la energía o partícula dirigida, o tratamiento con radioisótopo, o una combinación de los mismos. La terapia con energía o partículas dirigida puede comprender irradiación total del cuerpo, irradiación local del cuerpo, o irradiación puntual. La energía o partícula dirigida se puede originar a partir de un acelerador, sincrotrón, reacción nuclear, tubo de vacío, láser, o a partir de un radioisótopo. La terapia puede comprender radioterapia con haces externos, teleterapia, braquiterapia, radioterapia con fuentes selladas, terapia sistémica con radioisótopos, o radioterapia con fuentes no selladas. La terapia puede comprender ingestión de, o colocación en la proximidad de, un radioisótopo, por ejemplo, yodo, cobalto, cesio, potasio, bromo, flúor, carbono radiactivo. La radiación con haces externos puede comprender la exposición a partículas alfa dirigidas, electrones (por ejemplo, partículas beta), protones, neutrones, positrones o fotones (por ejemplo, radioondas, ondas milimétricas, microondas, infrarrojos, visible, ultravioleta, rayos X o fotones de rayos gamma). La radiación puede dirigirse a cualquier porción del sujeto en necesidad de tratamiento.

Cirugía

Los métodos de la invención se pueden usar en combinación con cirugía, por ejemplo, exploración quirúrgica, intervención, biopsia, para el tratamiento de enfermedad proliferativa, por ejemplo, cáncer, por ejemplo, cáncer asociado con células madre cancerígenas. Los métodos de la invención se pueden administrar a un sujeto simultáneamente o uno detrás de otro junto con la cirugía. Por ejemplo, los métodos de la invención se pueden administrar antes (preoperatorio), durante o después (posoperatorio) de la cirugía, o una combinación de los mismos. La cirugía puede ser una biopsia durante la que una o más células se recogen para análisis adicional. La biopsia puede realizarse, por ejemplo, con un bisturí, una aguja, un catéter, un endoscopio, una espátula, o tijeras. La biopsia puede ser una biopsia por excisión, una biopsia por incisión, una biopsia con aguja gruesa o una biopsia por punción, por ejemplo, una biopsia por aspiración con aguja. La cirugía puede implicar la retirada de tejidos localizados que se sospecha que están o son identificados como que son cancerosos. Por ejemplo, el procedimiento puede implicar la retirada de una lesión cancerosa, bulbo, pólipos o lunar. El procedimiento puede implicar la retirada de cantidades más grandes de tejido, tales como mama, hueso, piel, grasa o músculo. El procedimiento puede implicar la retirada de parte, o la totalidad, de un órgano o nódulo, por ejemplo, pulmón, garganta, lengua, vejiga, cuello uterino, ovario, testículo, ganglio linfático, hígado, páncreas, cerebro, ojo, riñón, vesícula biliar, estómago, colon, recto o intestino. En una realización, el cáncer es cáncer de mama, por ejemplo, cáncer de mama triple negativo, y la cirugía es una mastectomía o lumpectomía.

Terapia de primera línea

La presente invención describe defactinib para su uso en un método de tratamiento de un sujeto humano que tiene cáncer en combinación con un agente inmunoterapéutico seleccionado del grupo que consiste en un ligando anti-PD-1, un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1, en donde el sujeto no ha respondido (por ejemplo, ha recaído, es insensible, no ha recibido o ha recibido poco beneficio) al tratamiento de primera línea (por ejemplo, terapia de primera línea para el cáncer). La presente invención también describe defactinib para su uso en un método de tratamiento de un sujeto humano que tiene cáncer en combinación con un agente inmunoterapéutico seleccionado del grupo que consiste en un ligando anti-PD-1, un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1, en donde los métodos de la invención se administran con un agente adicional. En algunas realizaciones, el agente adicional es una terapia de primera línea para el cáncer.

La terapia de primera línea es normalmente el primer tratamiento administrado para una enfermedad (por ejemplo, cáncer como se describe en el presente documento). Es frecuentemente parte de un conjunto estándar de tratamientos, tales como cirugía seguido por quimioterapia y radiación. Cuando se usa por sí mismo, la terapia de primera línea es, en general, la aceptada como el mejor tratamiento. Si no cura la enfermedad o provoca efectos secundarios graves, pueden añadirse otro(s) tratamiento(s) o usarse en su lugar. La terapia de primera línea también se llama terapia de inducción, terapia primaria y tratamiento primario.

Por ejemplo, la terapia de primera línea, por ejemplo, para linfoma de Hodgkin, puede incluir: Adcetris (brentuximab vedotina), Adriamicina PFS (clorhidrato de doxorubicina), Adriamicina RDF (clorhidrato de doxorubicina), Ambochlorin (cloramficilo), Ambochlorin (cloramficilo), Blenoxane (bleomicina), bleomicina, brentuximab vedotina, cloramficilo, Clafen (ciclofosfamida), ciclofosfamida, Cytoxan (ciclofosfamida), dacarbazine, clorhidrato de doxorubicina, DTIC-Dome (dacarbazine), Leuceran (cloramficilo), Linfozil (cloramficilo), lomustina, matulano (clorhidrato de procarbazina), Neosar (ciclofosfamida), clorhidrato de procarbazina, Velban (sulfato de vinblastina), Velsar (sulfato de vinblastina), sulfato de vinblastina, Vincasar PFS (sulfato de vincristina) y sulfato de vincristina.

En algunas realizaciones, la terapia de primera línea, por ejemplo, para linfoma de Hodgkin, comprende la administración de una combinación de agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos como se describe en el presente documento. Por ejemplo, la combinación puede comprender clorhidrato de doxorubicina (adriamicina), bleomicina, sulfato de vinblastina y dacarbazine (es decir, ABVD). Como otro ejemplo, la combinación puede comprender clorhidrato de doxorubicina (adriamicina), bleomicina, sulfato de vinblastina y etopósido (es decir, ABVE). En algunas realizaciones, la combinación comprende clorhidrato de doxorubicina (adriamicina), bleomicina, sulfato de vinblastina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida (es decir, ABVE-PC). En algunas realizaciones, la combinación comprende sulfato de vincristina, clorhidrato de doxorubicina (adriamicina), metotrexato y prednisona (es decir, VAMP).

Los agentes terapéuticos autorizados y combinaciones de diferentes tipos de cáncer se pueden encontrar en el Instituto Nacional del Cáncer en la página web de los Institutos Nacionales de Salud del Cáncer <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/drug-page-index>.

Terapia de segunda línea

La presente invención describe defactinib para su uso en un método de tratamiento de un sujeto humano que tiene cáncer en combinación con un agente inmunoterapéutico seleccionado del grupo que consiste en un ligando anti-PD-1, un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1, en donde el sujeto no ha respondido (por ejemplo, ha recaído, es insensible, no ha recibido o ha recibido poco beneficio) al tratamiento de segunda línea (por ejemplo, terapia de segunda línea para el cáncer). La presente invención también describe defactinib para su uso en un método de tratamiento de un sujeto humano que tiene cáncer en combinación con un agente inmunoterapéutico seleccionado del grupo que consiste en un ligando anti-PD-1, un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1, en donde los métodos de la invención se administran con un agente adicional. En algunas realizaciones, el agente adicional es una terapia de primera o segunda línea para el cáncer. La terapia de segunda línea se refiere, en general, al tratamiento que se administra cuando el tratamiento inicial (por ejemplo, terapia de primera línea) no logra un resultado deseado, por ejemplo, no funciona, no es eficaz; deja de funcionar. La terapia de segunda línea se considera o administra normalmente cuando un sujeto no responde o desarrolla una resistencia al tratamiento inicial (por ejemplo, terapia de primera línea). Por ejemplo, la terapia de segunda línea se considera o administra normalmente a un sujeto con enfermedad recidivante o refractaria.

Administración y dosis

Los métodos de la presente invención comprenden la administración de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, una composición que comprende un compuesto descrito en el presente documento). Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, por vía tópica, por vía rectal o por un reservorio implantado, preferentemente por administración oral o administración por inyección. En algunos casos, el compuesto se administra como una composición que comprende un compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el pH de la composición (por ejemplo, composición farmacéutica) puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para potenciar la estabilidad o eficacia de la composición.

En algunas realizaciones, al sujeto se le administra una composición que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, por ejemplo, un inhibidor de FAK (por ejemplo, un inhibidor de FAK como se describe en el presente documento) por vía oral.

En algunas realizaciones, al sujeto se le administra una composición que comprende una inmunoterapia (una inmunoterapia como se describe en el presente documento), por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa).

Administración oral

Los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración a un sujeto de una composición (por ejemplo, composición farmacéutica) que comprende un inhibidor de FAK y una composición que comprende un

agente inmunoterapéutico. En algunas realizaciones, al sujeto se le administra la composición que comprende un inhibidor de FAK por vía oral. En algunas realizaciones, la composición (por ejemplo, composición farmacéutica) se administra por vía oral en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral que incluye, pero no se limita a, comprimidos o cápsulas de liqui-gel, jarabes, emulsiones y suspensiones acuosas. Los liqui-geles pueden incluir gelatinas, plastificantes y/u opacificantes, según se necesite, para lograr una consistencia adecuada y se pueden recubrir con recubrimientos entéricos que son autorizados para su uso, por ejemplo, Shellac. Espesantes adicionales, por ejemplo, gomas, por ejemplo, goma xantana, almidones, por ejemplo, almidón de maíz, o glútenes pueden añadirse para lograr una consistencia deseada de la composición (por ejemplo, composición farmacéutica) cuando se usa como una dosis oral. Si se desea, pueden añadirse ciertos edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes. En algunas realizaciones, al sujeto se le administra la composición que comprende un inhibidor de FAK por vía oral.

En algunas realizaciones, al sujeto se le administra la composición (por ejemplo, composición farmacéutica) en una forma adecuada para administración oral, tal como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, disolución y suspensión. La composición (por ejemplo, composición farmacéutica) puede estar en formas farmacéuticas unitarias adecuadas para una administración única de dosis precisas. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender, además de un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, un inhibidor de FAK (por ejemplo, VS-6063 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo); un vehículo farmacéuticamente aceptable, y pueden comprender opcionalmente además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, estabilizadores, diluyentes, aglutinantes y lubricantes. Además, el comprimido puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos y/o adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas a modo de ejemplo incluyen comprimidos por compresión (por ejemplo, comprimidos directamente comprimidos), por ejemplo, que comprenden un inhibidor de FAK (por ejemplo, VS-6063 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

También se proporcionan comprimidos que comprenden el principio activo o terapéutico (por ejemplo, compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, un inhibidor de FAK (por ejemplo, VS-6063 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Además de los principios activos o terapéuticos, los comprimidos pueden contener varios materiales inertes, tales como vehículos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, que incluyen los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de sésamo y similares. También se pueden emplear soluciones salinas y dextrosa acuosa como vehículos líquidos. Formas farmacéuticas orales para su uso según la presente invención se pueden formular de manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares, que facilitan el procesamiento de los componentes activos en preparados que se pueden usar farmacéuticamente.

Los excipientes pueden conferir buenas características de flujo y compresión del polvo al material que se comprime. Los ejemplos de excipientes se describen, por ejemplo, en *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5.^a edición), editado por Raymond C Rowe, Paul J. Sheskey, y Sian C. Owen; editor: Pharmaceutical Press.

Para administración oral, los principios activos, por ejemplo, el compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, un inhibidor de FAK (por ejemplo, VS-6063 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo); se pueden formular fácilmente combinando los principios activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten que los componentes activos de la invención se formulen como comprimidos, píldoras, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones, polvos o gránulos, suspensiones o disoluciones en agua o medios no acuosos, y similares, para la ingestión oral por un sujeto. Los preparados farmacológicos para uso oral se pueden preparar usando un excipiente sólido, opcionalmente triturando la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados si se desea, para obtener, por ejemplo, comprimidos. Pueden ser convenientes excipientes adecuados, tales como diluyentes, aglutinantes o disgregantes.

La dosis puede variar dependiendo de la forma farmacéutica empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosis pueden ser elegidos por el médico individual en vista de la afección del paciente (véase, por ejemplo, Fingl, et al., 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics"). Se pueden requerir dosis más bajas o más altas que las citadas anteriormente. Dosis y pautas de tratamiento específicas para cualquier sujeto particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de eliminación, la combinación de fármacos, la gravedad y evolución de la enfermedad, la afección o síntomas, la disposición del sujeto a la enfermedad, la afección o los síntomas, y el criterio del médico práctico. Un ciclo de terapia puede comprender una o más administraciones separadas de un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, un inhibidor de FAK, una inmunoterapia). Un ciclo de terapia puede comprender uno o más ciclos de un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, un inhibidor de FAK, una inmunoterapia).

En algunas realizaciones, un ciclo, como se usa en el presente documento en el contexto de un ciclo de administración de un fármaco, se refiere a un periodo de tiempo durante el que se administra un fármaco a un paciente. Por ejemplo, si un fármaco se administra durante un ciclo de 21 días, la administración periódica, por

ejemplo, diariamente o dos veces al día, se administra durante 21 días. Se puede administrar un fármaco durante más de un ciclo. Se pueden intercalar periodos de descanso entre ciclos. Un ciclo de descanso puede ser de 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 horas, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días, o 1, 2, 3, 4 o más semanas de duración.

5 Las formas farmacéuticas se pueden presentar, si se desea, en un envase o dispositivo dispensador, tal como un kit autorizado por la FDA, que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el componente activo. El envase puede comprender, por ejemplo, una lámina metálica o de plástico, tal como un envase alveolado. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para su administración. El envase o dispensador también puede ir acompañado de un aviso asociado con el recipiente en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la autorización por la agencia de la forma de las composiciones o administración humana o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, puede ser de etiquetado autorizado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU. para fármacos de venta con receta o de un prospecto autorizado.

Formulaciones parenterales

15 Los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración a un sujeto una composición (por ejemplo, composición farmacéutica) que comprende un inhibidor de FAK y una composición que comprende un agente inmunoterapéutico. En algunas realizaciones, el agente inmunoterapéutico se administra por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa). En algunas realizaciones, una inmunoterapia descrita en el presente documento se formula con un excipiente farmacéutico adecuado para administración parenteral. Las formas a modo de ejemplo de la administración parenteral incluyen intravenosa, intrarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o infusión.

20 Las formas en las que una inmunoterapia (por ejemplo, una inmunoterapia descrita en el presente documento) se pueden incorporar para administración por inyección incluyen suspensiones acuosas o aceitosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa, o una disolución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

25 También se pueden usar disoluciones acuosas en solución salina para inyección. Los excipientes a modo de ejemplo incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, derivados de ciclodextrina y aceites vegetales.

30 Se pueden preparar disoluciones inyectables estériles incorporando una inmunoterapia (por ejemplo, una inmunoterapia descrita en el presente documento) en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con uno o más excipientes, seguido por esterilización por filtración. Las dispersiones se pueden preparar incorporando una halofuginona esterilizada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un vehículo estéril. Una formulación inyectable se puede esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de uso. Las composiciones inyectables pueden contener desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 5 % p/p de un compuesto como se describe en el presente documento.

35 La presente divulgación no está limitada en su aplicación a los detalles de las composiciones, por ejemplo, combinaciones de compuestos, o el orden específico de preparación o administración de los compuestos. Los compuestos, por ejemplo, combinaciones de compuestos, descritos en el presente documento pueden prepararse adecuadamente usando otras técnicas y/o administrarse de diversas formas. Por lo tanto, la fraseología y terminología usada en el presente documento es con el fin de descripción y no debe considerarse como limitante.

Definiciones

40 Como se usa en el presente documento, los artículos "un" y "una" se refieren a uno o a más de uno (por ejemplo, al menos uno) del objeto gramatical del artículo.

45 "Alrededor de" y "aproximadamente" deben significar, en general, un grado de error aceptable para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las mediciones. Los grados de error a modo de ejemplo están dentro del 20 por ciento (%), normalmente, dentro del 10 %, y más normalmente, dentro del 5 % de un valor dado o intervalo de valores.

50 Como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto eficaz para tratar una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento)), "cantidad eficaz" o "evolución eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz, tras la(s) administración (administraciones) de dosis únicas o múltiples a un sujeto, en el tratamiento de un sujeto, o en la cura, alivio, mitigación o mejoría de un sujeto con una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento)) más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento (por ejemplo, tratamiento con placebo).

El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto o vehículo (por ejemplo, excipiente) que se puede administrar a un sujeto, junto con un compuesto descrito en el presente documento, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y es no tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

5 El término, "sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, se refiere a derivados de un compuesto descrito en el presente documento, en donde el compuesto se modifica convirtiendo un resto de ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, las sales no tóxicas convencionales de un compuesto descrito en el presente documento, formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la divulgación se pueden sintetizar a partir de un compuesto descrito en el presente documento, que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

20 El término "forma farmacéutica oral", como se usa en el presente documento, se refiere a una composición o medio usado para la administración de un agente, por ejemplo, un agente terapéutico, por ejemplo, un compuesto como se describe en el presente documento, a un sujeto. Normalmente, una forma farmacéutica oral se administra por la boca, sin embargo, la "forma farmacéutica oral" pretende cubrir cualquier sustancia que se administre a un sujeto y se absorba a través de una membrana, por ejemplo, una membrana mucosa, del tubo gastrointestinal, que incluye, por ejemplo, la boca, el esófago, el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso y el colon. Por ejemplo, la "forma farmacéutica oral" cubre una disolución que se administra a través de una sonda nasogástrica en el estómago.

25 El término, "tratar", o "tratamiento," como se usa en el presente documento, se refiere a la aplicación o administración de un compuesto, solo o en combinación con, un agente adicional a un sujeto, por ejemplo, un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento)) o está padeciendo una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento)), un síntoma de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento)), o una predisposición hacia una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento)), con el fin de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, recuperarse o afectar la enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento)).

30 Como se usa en el presente documento, "administrado en combinación", "coadministración", "coadministrar" significa que dos o más agentes se administran a un sujeto al mismo tiempo o dentro de un intervalo, de forma que existe solapamiento de un efecto de cada agente en el sujeto. Preferentemente, las administraciones de los agentes están separadas lo suficientemente próximas de forma que se logre un efecto combinatorio. El intervalo puede ser un intervalo de minutos, horas, días o semanas. En general, los agentes están biodisponibles simultáneamente, por ejemplo, son detectables, en el sujeto. El primer, segundo y tercer agentes pueden administrarse en cualquier orden, o como uno o más preparados que incluyen dos o más de los agentes. En una realización preferida, al menos una administración de uno de los agentes, por ejemplo, el primer agente, se hace en minutos, una, dos, tres o cuatro horas, o incluso en uno o dos días desde el otro agente, por ejemplo, el segundo agente o tercer agente. En algunos casos, las combinaciones pueden lograr resultados sinérgicos, es decir, resultados superiores a aditivos, por ejemplo, al menos 20, 50, 70 o 100 % superiores a aditivos.

35 40 45 50 El ciclo de terapia, como se denomina en el presente documento, comprende una o más administraciones separadas de un agente terapéutico. Un ciclo de terapia puede comprender uno o más ciclos de un agente terapéutico.

55 Un ciclo, como se usa en el presente documento en el contexto de un ciclo de administración de un fármaco, se refiere a un periodo de tiempo durante el que se administra un fármaco a un paciente. Por ejemplo, si un fármaco se administra durante un ciclo de 21 días, la administración periódica, por ejemplo, diariamente o dos veces al día, se administra durante 21 días. Se puede administrar un fármaco durante más de un ciclo. En algunas realizaciones, un primer y segundo o posterior ciclo son los mismos en términos de uno o ambos de duración y administración periódica. En realizaciones, un primer y segundo ciclo o posterior se diferencian en términos de uno o ambos de duración y administración periódica. Se pueden intercalar periodos de descanso entre ciclos. Un ciclo de descanso puede ser de 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 horas, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días, o 1, 2, 3, 4 o más semanas de duración.

5 Se proporcionan numerosos intervalos, por ejemplo, intervalos para la cantidad de un fármaco administrado por día, en el presente documento. En algunas realizaciones, el intervalo incluye ambos puntos extremos. En otras realizaciones, el intervalo excluye uno o ambos puntos extremos. A modo de ejemplo, el intervalo puede excluir el punto extremo inferior. Por lo tanto, en dicha realización, un intervalo de 250 a 400 mg/día, excluyendo el punto extremo inferior, cubriría una cantidad superior a 250 que es inferior o igual a 400 mg/día.

10 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. Los sujetos humanos a modo de ejemplo incluyen un sujeto humano que tiene una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento)) o está padeciendo una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento)). El término "animales no humanos" de la invención incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domesticados y/o agrícolamente útiles, por ejemplo, ovejas, perros, gatos, vacas, cerdos, etc.

15 15 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra un efecto a modo de ejemplo de inhibidores de FAK en comparación con otros inhibidores de tirosina cinasas sobre la proliferación de linfocitos T.

La FIG. 2 muestra un efecto a modo de ejemplo del inhibidor de FAK VS-4718 solo y en combinación con anti-PD-1 sobre la supervivencia de un modelo de cáncer colorrectal.

20 La FIG. 3 muestra un efecto a modo de ejemplo de bloqueantes de la vía del punto de control inmunitario y la correlación con biomarcadores de la respuesta inmunitaria.

La FIG. 4 muestra un potenciamiento a modo de ejemplo de la eficacia antitumoral de anticuerpos coestimulantes por inhibidores de FAK.

La FIG. 5 muestra un efecto a modo de ejemplo de inhibidores de FAK sobre linfocitos T CD8+.

25 La FIG. 6 muestra un efecto a modo de ejemplo de inhibidores de FAK sobre los marcadores de agotamiento de linfocitos T.

Ejemplos

La divulgación se describe además en los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 1. La inhibición de FAK/PYK2 potencia la eficacia de la inhibición del punto de control inmunitario

30 Se muestra que el inhibidor de FAK/PYK2 de molécula pequeña VS-6063 inhibe los macrófagos derivados de monocitos, disminuye la producción de IL-6 e IL-8 de macrófagos *in vitro*, y reduce los macrófagos asociados a tumor en modelos de xenoinjerto. Adicionalmente, a diferencia de otros inhibidores de proteínas cinasas, tales como el inhibidor de SRC dasatinib y el inhibidor de MEK trametinib que alteran potenteamente la proliferación de linfocitos T CD8+ citotóxicos primarios, VS-4718 y VS-6063 estimulan la proliferación de linfocitos T CD8+ citotóxicos (FIG. 1).

35 Los linfocitos T CD8+ citotóxicos humanos primarios aislados de CMSPI de donantes sanos se incubaron en presencia de perlas recubiertas de anti-CD3/anti-CD28 con concentraciones crecientes de VS-4718 o VS-6063 durante 72 horas y se ensayaron para la incorporación de BrdU como una medida de la síntesis de ADN nuevo. Ambos inhibidores de FAK aumentaron de manera dependiente de la dosis la proliferación de linfocitos T CD8+.

40 Basándose en la inhibición de los macrófagos asociados a tumor y el potenciamiento de linfocitos T CD8+, se investigó la potenciación de inhibidores de FAK/PYK2 sobre la eficacia antitumoral de un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 en modelos tumorales de ratón singénico. Los ratones que poseen tumores colorrectales MC38 singénicos establecidos se trajeron con VS-4718 durante 5 días antes del tratamiento de combinación con el anticuerpo anti-PD1 junto con la administración continuada de VS-4718. La combinación de VS-4718 con anti-PD1 prolongó la mediana de supervivencia global hasta 42 días con respecto a la mediana de supervivencia global de 21, 25 y 28 días con control de vehículo, agente anti-PD-1 único y agente VS-4718 único, respectivamente (FIG. 2). Además, en el día 56, el 30 % de los ratones tratados con la combinación VS-4718/anti-PD-1 sobrevivían todavía en comparación con ratones no supervivientes en los grupos de vehículo, agente único VS-4718 y agente único anti-PD-1.

50 Cada uno del inhibidor de cinasas de FAK o la ablación genética de FAK indujo la regresión tumoral completa en un modelo de carcinoma de células escamosas a través de un mecanismo inmunitario, sugerido por un aumento en linfocitos T CD8+ y CD4+, y una disminución en T-reg.

El patrón general de cambios de células inmunitarias en respuesta a inhibidores de FAK emergió en modelos singénicos de cánceres de piel, pancreático, de pulmón y de mama. Se observaron linfocitos T citotóxicos elevados en el tumor (por ejemplo, la población de linfocitos T CD8+). También se observó una disminución en las

poblaciones de células inmunitarias que suprimen la respuesta inmunitaria antitumoral (por ejemplo, T-reg, macrófagos asociados a tumor M2, MDSC). También se observó un patrón de un aumento en células tumorales altas en PDL1 y un aumento en PD-1 y linfocitos T citotóxicos. Los datos sugieren sinergia entre los inhibidores de FAK y los anticuerpos del punto de control inmunitario (anti-PD-1 anti-CTLA-4) en múltiples modelos tumores.

- 5 Ejemplo 2. Eficacia de inhibidores de FAK con anti-PD-1 y correlación con biomarcadores (*proporcionados para fines de referencia*)

Se aleatorizaron ratones portadores de tumores MC38 singénicos una vez los tumores alcanzaron 50-100 mm³ y se trataron o con vehículo, VS-4718 (75 mg/kg, BID, p.o. hasta el final del experimento), anti-PD1 (clon RMP1-14, 10 mg/kg i.p. en los días 1, 4, 8, 11) o VS-4718 + anti-PD1. La mediana de volumen del tumor durante los días 10 transcurridos se muestra en la FIG. 3A. La combinación de VS-4718 y anti-PD1 mejoró la eficacia antitumoral en ratones singénicos portadores de tumor colorrectal MC38.

Se aleatorizaron tumores MC38 singénicos una vez los tumores alcanzaron 50-100 mm³ y a continuación se trataron con o vehículo, VS-4718 (50 mg/kg, BID), anti-PD1 (clon RMP1-14, 5 mg/kg en los días 1, 4, 8, 11) o VS-4718 + anti-PD1 durante 12 días, momento en el que los tumores se procesaron vivos para citometría de flujo (FIG. 3B-D). La combinación VS-4718 y anti-PD1 en tumores MC38 disminuyó los Treg y aumentó los linfocitos T CD8+.

Se aleatorizaron tumores MC38 singénicos una vez los tumores alcanzaron 50-100 mm³ y a continuación se trataron con o vehículo, VS-4718 (75 mg/kg, BID, p.o.), anti-4-1BB (clon LOB12.3, 10 mg/kg i.p. en los días 1, 4, 8, 11) o VS-4718 + anti-4-1BB. El volumen medio del tumor se representa con el tiempo en la FIG. 4. La combinación de VS-4718 y anti-4-1BB mejora la eficacia antitumoral en ratones singénicos portadores de tumor colorrectal MC38.

20 Se aislaron linfocitos T CD8+ de CMSP recién recogidas de humanos sanos por separación negativa de perlas inmunomagnéticas. Se sembraron linfocitos T CD8+ purificados en placas recubiertas de CD3 en presencia o ausencia de VS-4718, VS-6063 o GSK2256098 durante 72 horas. Se pulsaron los pocillos de ensayo con BrdU durante las últimas 3-4 horas de cultivo y se sometieron a un ensayo de incorporación de BrdU para la determinación de 25 células que proliferan activamente. Los datos mostrados en la FIG. 5 se presentan como el cambio en veces frente a los pocillos de control de DMSO.

Se sembraron linfocitos T CD8+ aislados de CMSP recién recogidas de humanos sanos por separación negativa de perlas inmunomagnéticas sobre placas recubiertas de anti-CD3 en presencia de VS-4718 (FIG. 6A) o VS-6063 (FIG. 6B) durante 72 horas y a continuación se recogieron y tiñeron con anti-LAG3 o anti-PD-1 para el análisis de citometría de flujo.

30 Los inhibidores de FAK cambian el equilibrio inmunitario tumoral para potenciar la eficacia de diversos agentes de inmunoncología. La combinación de inhibidores de FAK potencia sustancialmente la eficacia antitumoral de anti-PD-1 o anti-4-1BB frente a cada anticuerpo de inmunoncología solo. La combinación de inhibidor de FAK + anti-PD-1 disminuye Treg y aumenta los linfocitos T CD8+ en tumores MC38. Los inhibidores de FAK aumentan la proliferación 35 de linfocitos T CD8+, disminuyen los marcadores de agotamiento de linfocitos T CD8+ y aumentan la destrucción de células tumorales mediada por linfocitos T *in vitro*.

REIVINDICACIONES

1. Defactinib para su uso en un método de tratamiento de un sujeto humano que padece cáncer en combinación con un agente inmunoterapéutico seleccionado del grupo que consiste en un ligando anti-PD-1, un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1.
- 5 2. Defactinib para el uso de la reivindicación 1:
 - a) en donde el cáncer es un tumor sólido, tumor de tejido blando, metástasis o cáncer no sólido, opcionalmente en donde el cáncer es un tumor sólido, opcionalmente en donde el tumor sólido es un tumor maligno (por ejemplo, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas) de un órgano (por ejemplo, de pulmón, mama, linfoide, gastrointestinal (por ejemplo, colon) y las vías genitourinarias (por ejemplo, tumores renales, uroteliales o testiculares), faringe, próstata y ovario); o
 - b) en donde el cáncer es un mesotelioma; neurofibromatosis; por ejemplo, neurofibromatosis de tipo 2, neurofibromatosis de tipo 1; cáncer renal; cáncer de pulmón, carcinoma broncopulmonar no microcítico; cáncer de hígado; cáncer de tiroides; ovario; cáncer de mama; un tumor del sistema nervioso; schwannoma; meningioma; schwannomatosis; neuroma acústico; carcinoma quístico adenoide; ependimoma; o tumores ependimarios; o
 - c) en donde el cáncer es mesotelioma (por ejemplo, mesotelioma pleural maligno, por ejemplo, mesotelioma pleural maligno operable quirúrgicamente), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer de ovario avanzado), cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma broncopulmonar no microcítico (NSCLC), por ejemplo, KRAS mutante NSCLC)), o un tumor maligno no hematológico; o
 - d) en donde el cáncer es melanoma (por ejemplo, melanoma cutáneo maligno localmente avanzado mutado en N-Ras o metastásico), cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colorrectal metastásico), leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda), adenocarcinoma (por ejemplo, adenocarcinoma pancreático) o un tumor sólido (por ejemplo, tumor sólido localmente avanzado, tumor sólido metastásico, carcinoma hepatocelular).
- 10 3. Defactinib para el uso de la reivindicación 1, en donde el defactinib se administra por vía oral.
- 15 4. Defactinib para el uso de la reivindicación 3, en donde el defactinib se administra al menos una vez al día, opcionalmente en donde el defactinib se administra una vez al día, o en donde el defactinib se administra dos veces al día.
- 20 5. Defactinib para el uso de la reivindicación 3, en donde el defactinib se administra de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg.
- 25 6. Defactinib para el uso de la reivindicación 3, en donde el defactinib:

se administra de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg dos veces al día, opcionalmente en donde el defactinib se administra antes o después (por ejemplo, inmediatamente antes o inmediatamente después) del consumo de comida.
- 30 7. Defactinib para el uso de la reivindicación 1, en donde el agente inmunoterapéutico se administra por vía parenteral.
- 35 8. Defactinib para el uso de la reivindicación 7, en donde el agente inmunoterapéutico es:
 - a) un ligando anti-PD-1 seleccionado de PD-L1 (por ejemplo, B7-H1 o CD274) y PD-L2 (por ejemplo, B7-DC o CD273); o
 - b) un anticuerpo anti-PD-1 seleccionado de nivolumab (es decir, MDX-1106, BMS-936558, ONO-4538), CT-011, AMP-224, pembrolizumab, pidilizumab y MK-3475; o
 - c) un anticuerpo anti-PD-L1 seleccionado de BMS936559 (es decir, MDX-1105), MEDI4736, MSB0010718C (avelumab) y MPDL-3280A.
- 40 9. Defactinib para el uso de la reivindicación 1, en donde el método comprende además administrar:
 - a) un agente quimioterapéutico adicional o radioterapia, opcionalmente en donde el agente terapéutico adicional se selecciona de: agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos, agentes de terapia hormonal, sustancias antitumorales derivadas de planta, agentes inhibidores de la topoisomerasa citotóxica, agentes inmunológicos, modificadores de la respuesta biológica, otros agentes antineoplásicos, otros compuestos antiangiogénicos, compuestos coordinados con platino, inhibidores de tirosina cinasas, anticuerpos e interferones; o
 - b) un agente citotóxico, opcionalmente en donde el agente citotóxico es gemcitabina o paclitaxel (por ejemplo, nab-paclitaxel).
- 45 10. Defactinib para el uso de la reivindicación 1, en donde el defactinib se administra antes de administrar el agente inmunoterapéutico, o en donde el defactinib se administra después de administrar el agente inmunoterapéutico, o en donde el defactinib se administra simultáneamente con la administración del agente inmunoterapéutico.
- 50 11. Defactinib para el uso de la reivindicación 1, en donde el sujeto ha sido tratado previamente con un agente quimioterapéutico o con radioterapia.

12. Defactinib para el uso de la reivindicación 1, en donde el sujeto:
a) no ha respondido (por ejemplo, ha recaído, es insensible, no ha recibido o ha recibido poco beneficio) al tratamiento convencional o estándar para el cáncer (por ejemplo, cirugía, terapia de primera línea para el cáncer); o
5 b) no ha respondido (por ejemplo, ha recaído, es insensible, no ha recibido o ha recibido poco beneficio) al tratamiento de primera línea (por ejemplo, terapia de primera línea para el cáncer).
13. Defactinib para el uso de la reivindicación 1, en donde el sujeto:
a) se ha identificado que tiene PD-L1 o PD-L2 alto, por ejemplo, PD-L1 o PD-L2 alto en células tumorales; o
b) se ha identificado que tiene PD-L1 o PD-L2 bajo, por ejemplo, PD-L1 o PD-L2 bajo en células tumorales; o
10 c) se ha identificado que expresa genes inducidos por interferón gamma (IFN- γ).

Proliferación de linfocitos T CD8+

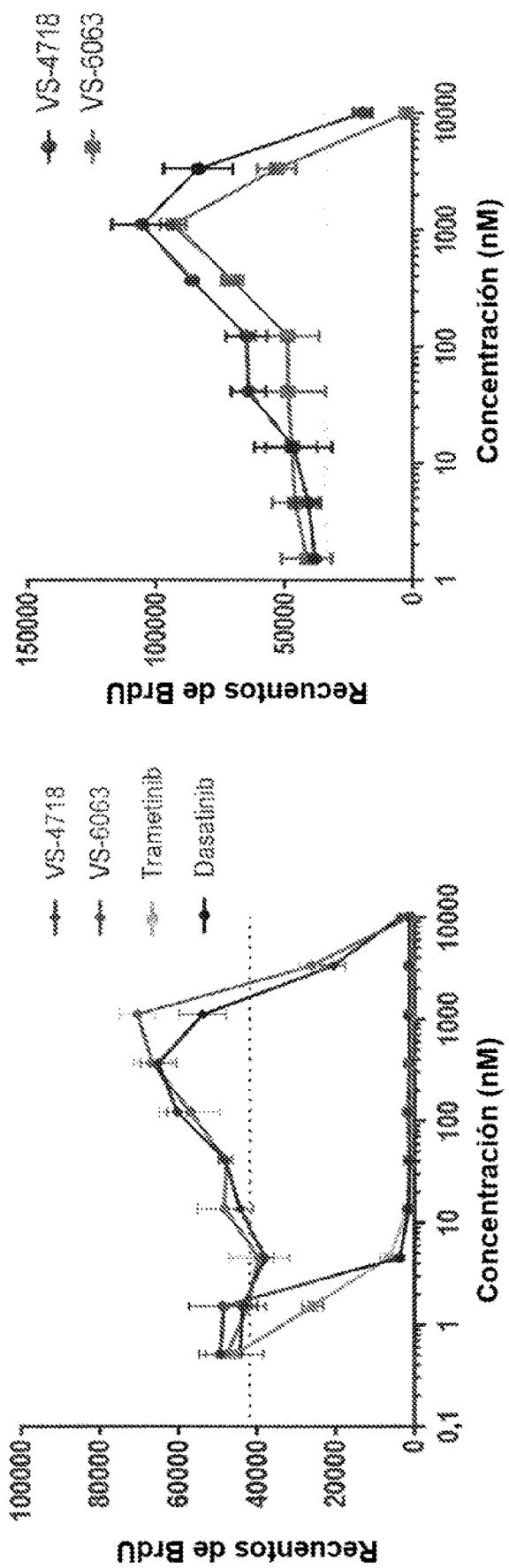


FIG. 1

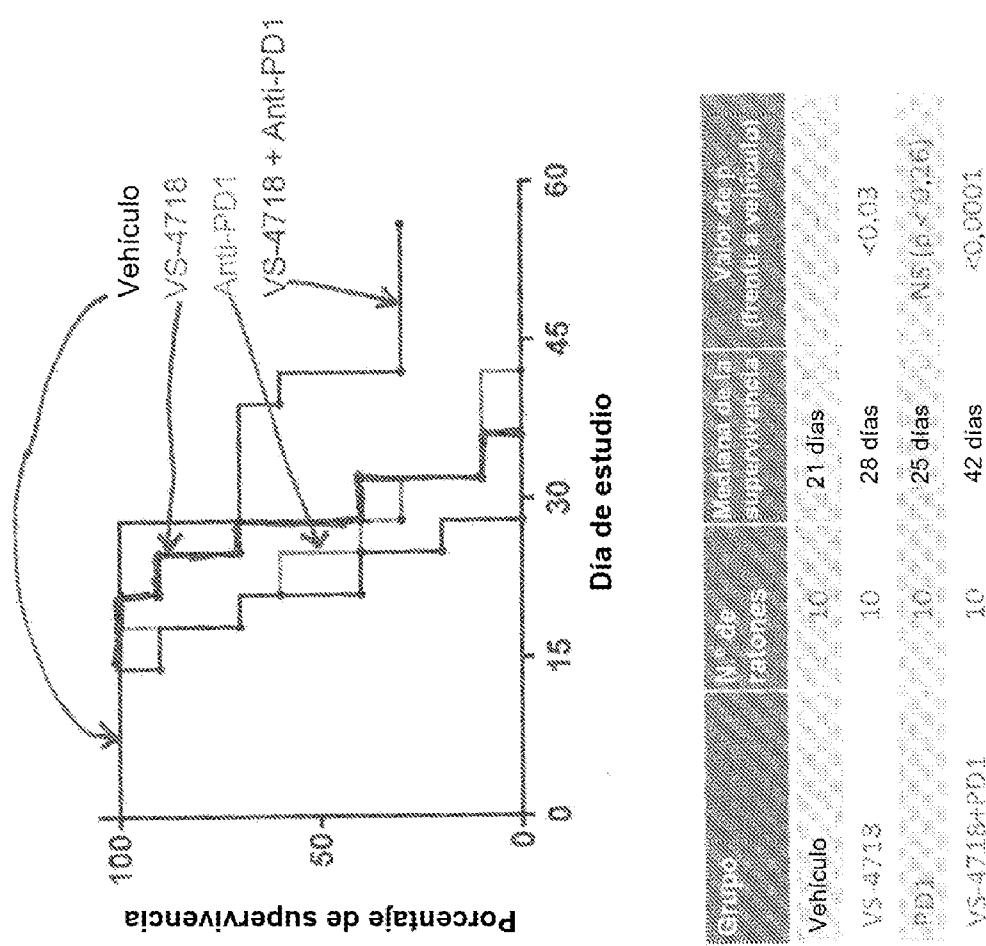


FIG. 2

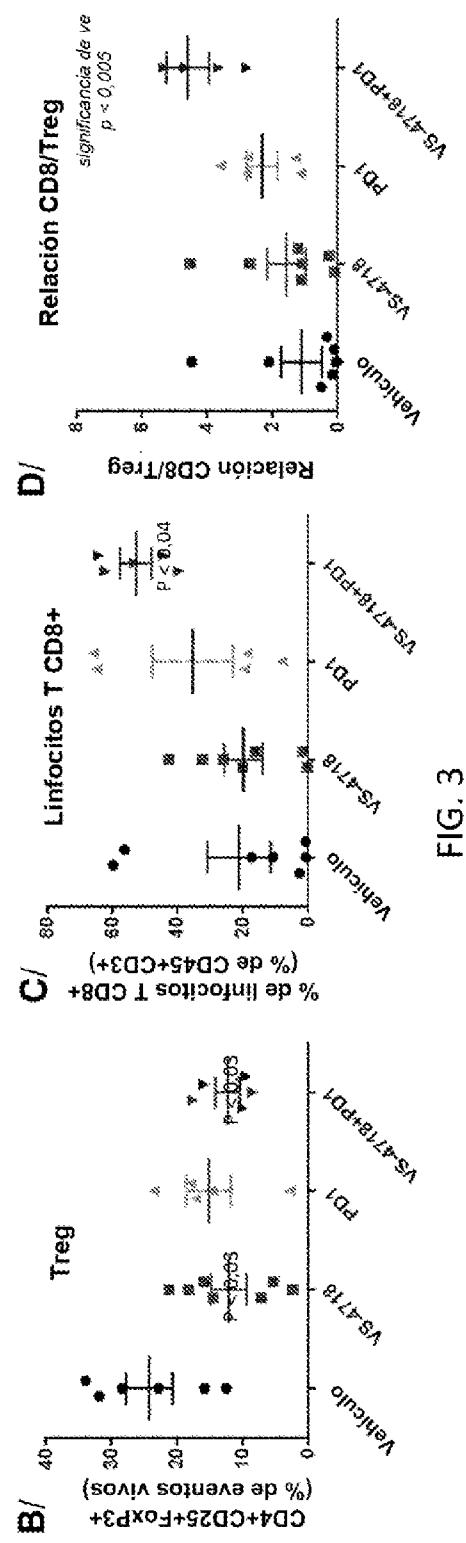
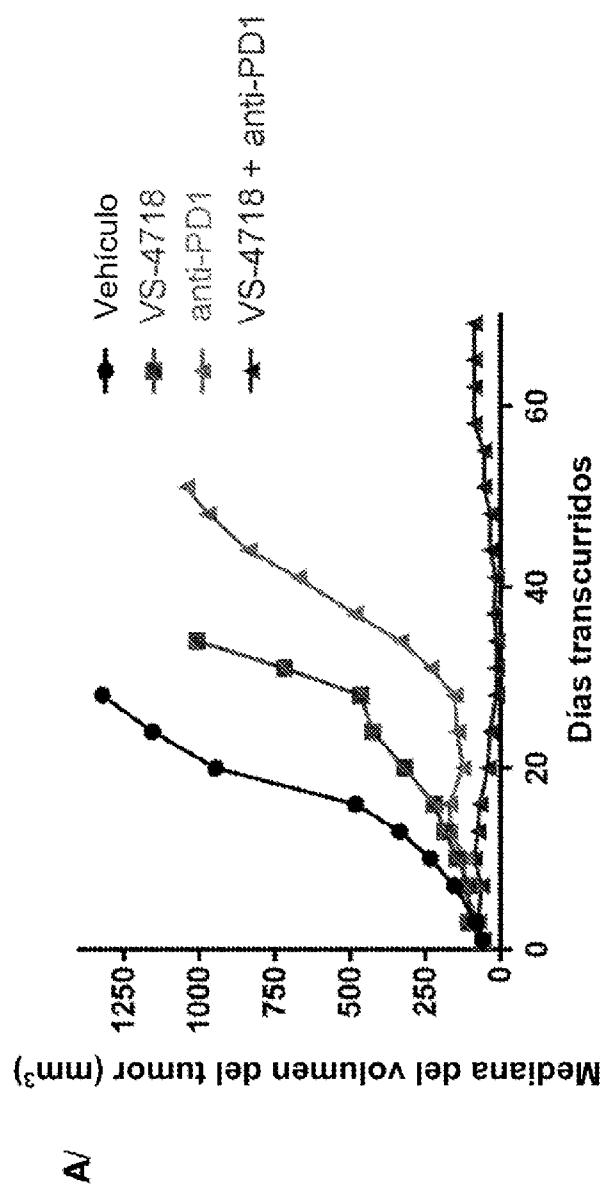
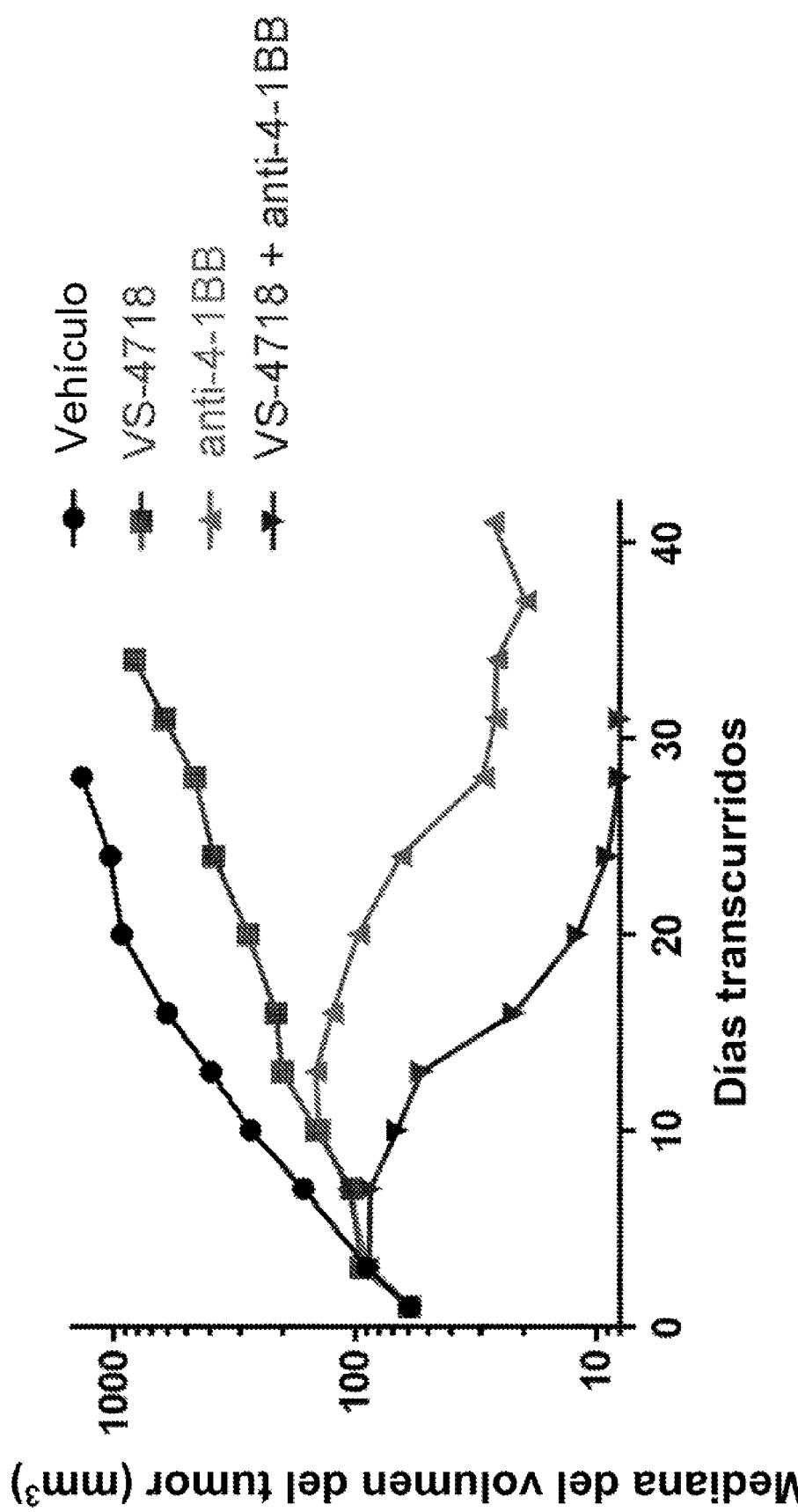


FIG. 3



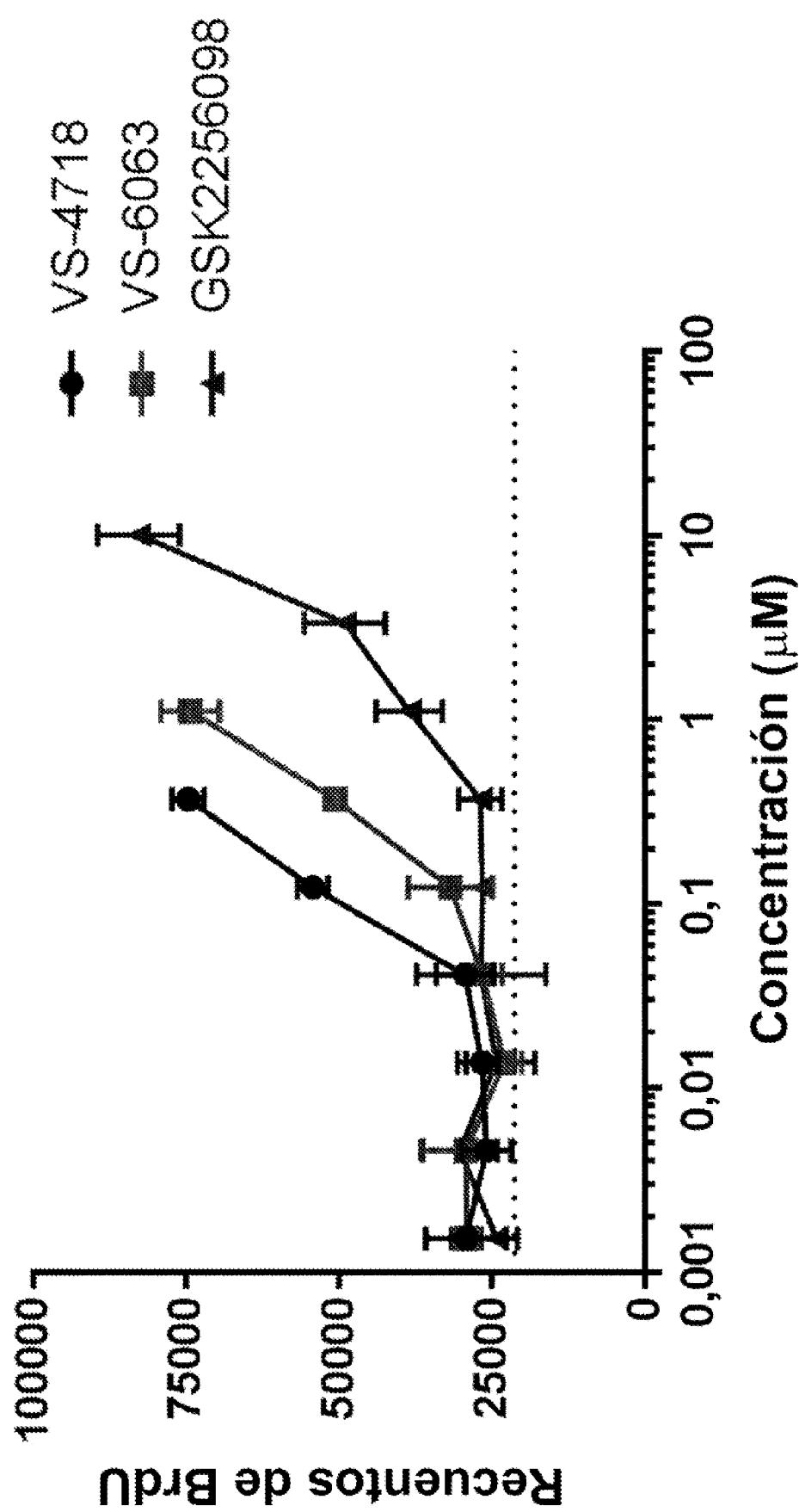


FIG. 5

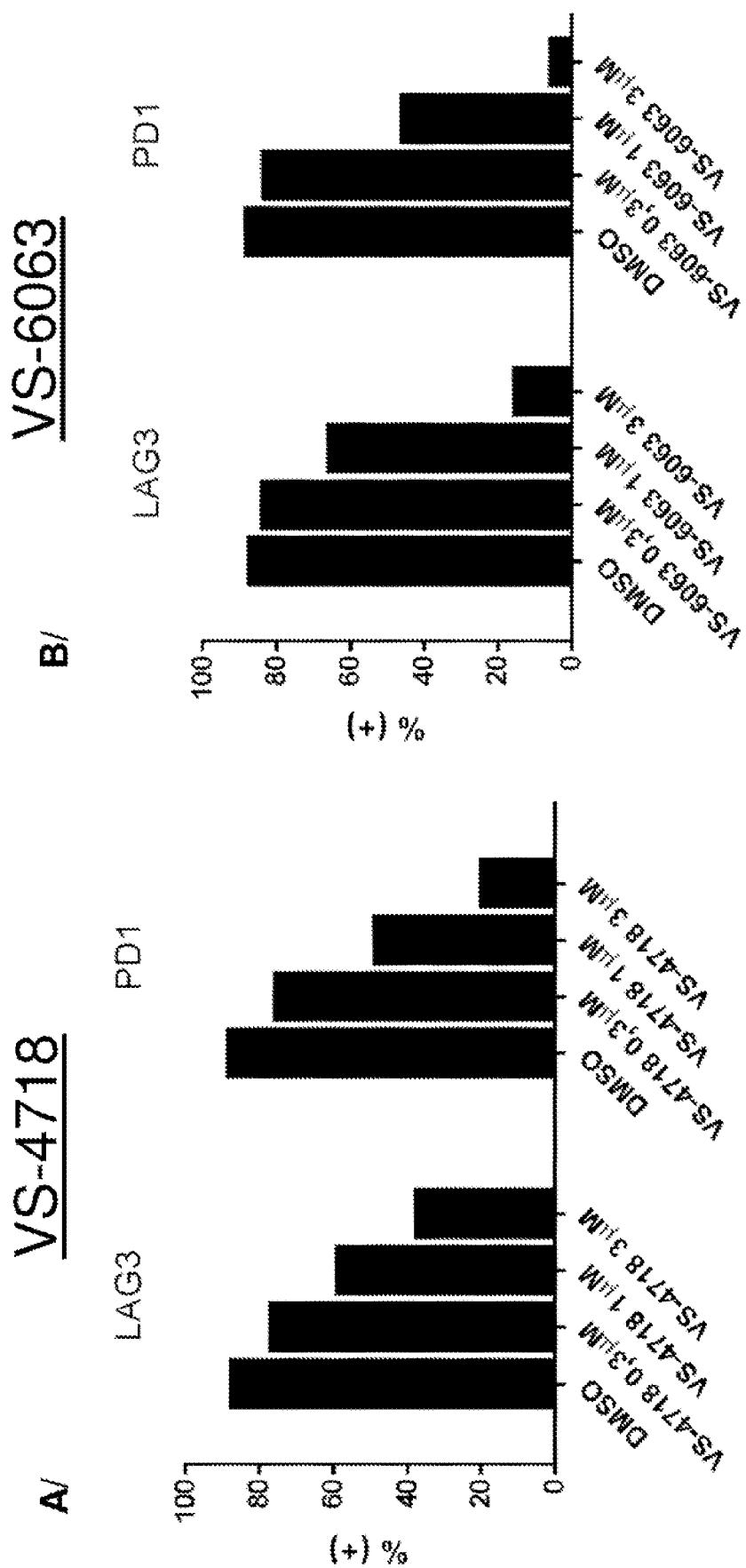


FIG. 6