

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 842**

51 Int. Cl.:

C12N 1/20 (2006.01)

A61K 35/74 (2015.01)

A61K 39/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2012 E 12702318 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015 EP 2663318**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

11.01.2011 IN MU00922011

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

29.05.2015

73 Titular/es:

**CADILA PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
"Cadila Corporate Campus" Sarkhej-Dholka Road
Bhat
Ahmedabad 382 210GUJ, IN**

72 Inventor/es:

**KHAMAR, BAKULESH MAFATLAL y
MODI, INDRAVADAN AMBALAL**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 536 842 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

Composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la mejora de los resultados de las terapias actuales para el cáncer de pulmón no microcítico, en particular del carcinoma de pulmón de células escamosas. La presente invención además se refiere a proporcionar una nueva terapia para los tumores que expresan desmocolina-3.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo, con 1,2 millones de nuevos casos diagnosticados cada año, habiéndose registrado 1 millón de muertes en todo el mundo en 2001. El cáncer de pulmón se divide en dos grupos principales, el cáncer de pulmón microcítico y el cáncer de pulmón no microcítico. Aproximadamente el 75 %-85 % de estos pacientes tienen cáncer de pulmón no microcítico y el resto tienen cáncer de pulmón microcítico. El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) ha sido clasificado adicionalmente histológicamente en diferentes tipos, incluyendo entre otros adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes. Los adenocarcinomas se encuentran a menudo en un área exterior del pulmón. Los carcinomas de células escamosas se encuentran generalmente en el centro del pulmón junto a una vía respiratoria (bronquios). Los carcinomas de células grandes pueden aparecer en cualquier parte del pulmón. Estos tienden a crecer y a diseminarse más rápidamente que los otros dos tipos.

La inmunohistoquímica (IHQ) se refiere al proceso de detección de moléculas en las células de un corte de tejido mediante la explotación del principio de anticuerpos que se unen específicamente a las moléculas en los tejidos biológicos. La tinción inmunohistoquímica se utiliza ampliamente en el diagnóstico de células anormales tales como las encontradas en los tumores cancerosos.

La IHQ también es ampliamente utilizada en la investigación básica para conocer la distribución y localización de biomarcadores y proteínas expresadas diferencialmente en diferentes partes de un tejido biológico.

La desmocolina-3 se expresa en la variedad escamosa del CPNM y su presencia, tal como se detecta por ejemplo mediante IHQ, se suele utilizar para diferenciar el carcinoma de células escamosas del adenocarcinoma. El factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) se expresa en el adenocarcinoma de pulmón y su presencia, detectada, por ejemplo, por IHQ, normalmente se utiliza para diferenciar el adenocarcinoma del carcinoma de células escamosas. La inmunohistoquímica se basa en detectar la presencia de la expresión de un biomarcador particular. La desmocolina-3 y el TTF-1 son biomarcadores que son específicos del carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma de pulmón, respectivamente. El TTF-1 es una proteína que regula la transcripción de genes. La desmocolina-3 pertenece al grupo de las moléculas de adhesión celular cadherinas. Las desmocolinas son moléculas de adhesión dependientes de calcio. La desmocolina 1, 2 y 3 son componentes de los desmosomas que se encuentran generalmente en los epitelios pseudoestratificados y estratificados. La desmocolina-3 se expresa en la mayoría de las capas basales del epitelio estratificado y su expresión disminuye gradualmente en las capas suprabasales. La expresión del ARN específico del gen de la desmocolina se asocia con la expresión de desmocolinas. Se ha observado que las células que contienen un subtipo específico de desmocolina tienden a agruparse juntas para la exclusión de otros tipos.

Históricamente, el tratamiento de primera línea para pacientes con CPNM avanzado ha sido el doblete con quimioterapia basada en platino en combinación con un compuesto citotóxico de tercera generación, tal como gemcitabina (Gemzar; Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN), paclitaxel (Taxol; Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ) o docetaxel (Taxotere, Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ). Los ensayos clínicos de una terapia basada en platino en combinación con cualquiera de estos agentes demostraron una eficacia comparable y un meta-análisis mostró que estos regímenes ofrecen una supervivencia superior y la paliación de los síntomas frente al mejor tratamiento de apoyo. El estudio realizado por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) que compara cuatro regímenes de quimioterapia de dos fármacos basados en platino en más de 1.100 pacientes sugiere que no existen diferencias significativas en la supervivencia global entre los grupos.

La terapia de primera línea se ofrece independientemente de la histología del tumor. Se han hecho esfuerzos para mejorar el resultado de la terapia de primera línea sin ningún éxito.

Recientemente, bevacizumab se ha aprobado como complemento a la terapia de primera línea para el cáncer de pulmón de células no escamosas. Bevacizumab ha demostrado en combinación con terapia de primera línea que mejora los resultados respecto a los observados con la terapia de primera línea sola en el tratamiento del CPNM no escamoso avanzado. Los dos grandes ensayos aleatorizados de fase III que han arrojado estos relevantes resultados han administrado bevacizumab con carboplatino más paclitaxel y cisplatino y gemcitabina como terapia de primera línea.

65

Del mismo modo, también se observa que pemetrexed es útil en el carcinoma de pulmón de células no escamosas. La supervivencia en pacientes con carcinoma de pulmón de células no escamosas tratados con terapia basada en pemetrexed fue mayor que en los comparadores (CR, 0,78 y 0,84, respectivamente), mientras que los pacientes con carcinoma de pulmón de células escamosas tuvieron una supervivencia más corta (CR, 1,56 y 1,23 respectivamente). Se recomienda no utilizar en el carcinoma de pulmón de células escamosas, ya que empeora el pronóstico.

Por lo tanto, la histología del tumor juega un papel significativo en la mejora del mismo con terapia de primera línea y la adición de un nuevo fármaco. La IHQ ayuda a definir las características de los tipos de células y también a decidir el subtipo histológico de un tumor, ya que ayuda en la elección de la terapia apropiada.

Recientemente se ha observado una mejora significativa en el resultado del cáncer de pulmón de células no escamosas, pero ninguna mejora adicional en pacientes que sufren carcinoma de células escamosas.

La inmunovigilancia del organismo se encarga de eliminar las células cancerosas antes de que se manifiesten como tumor. El crecimiento tumoral se asocia con el escape a la inmunovigilancia debido a la supresión inmunitaria por el tumor u otras causas. Se sabe que la inmunosupresión es proporcional al tamaño de un tumor. La inmunoterapia ayuda a reconstituir la inmunidad.

La inmunoterapia puede dar como resultado una robusta reconstitución de la inmunidad que es capaz de superar la inmunosupresión existente y en cuyas circunstancias se elimina el tumor. Inicialmente esto se manifestará como la regresión de un tumor. Esto se observa normalmente cuando la carga tumoral es pequeña. En caso de que se genere una respuesta inmunitaria no adecuada para superar la inmunosupresión, pero se alcance un equilibrio con la inmunosupresión, el tumor no crece en tamaño, sino que permanece estacionario. No hay aumento en la supervivencia en ausencia de respuesta tumoral.

La inmunoterapia puede ser utilizada sola o en combinación con otras terapias contra el cáncer.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra la supervivencia en todos los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico
 La Figura 2 muestra la supervivencia en todos los pacientes con adenocarcinoma
 La Figura 3 muestra la supervivencia en todos los pacientes con carcinoma de pulmón de células escamosas

En todas las figuras el grupo de ensayo tiene mayor supervivencia en comparación con el grupo de control. El grupo de ensayo tiene un mayor valor como supervivencia al final del período de estudio en comparación con el grupo de control.

OBJETO DE LA INVENCIÓN

Un objeto de la presente invención es proporcionar una terapia para cánceres que expresan desmocolina-3.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una terapia para el cáncer de pulmón no microcítico tipo escamoso, que es un cáncer que expresa desmocolina-3.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una terapia para el cáncer de pulmón no microcítico, en particular el tipo escamoso.

Otro objeto más de la presente invención es el de aumentar la supervivencia de los pacientes que sufren cánceres que expresan desmocolina-3.

Sin embargo, otro objeto de la presente invención es proporcionar una terapia para pacientes que sufren cánceres que expresan desmocolina-3 usando *Mycobacterium w*.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar una terapia para pacientes que sufren cánceres que expresan desmocolina-3 usando *Mycobacterium w* junto con otras terapias contra el cáncer.

Otro objeto más de la presente invención es el de mejorar la supervivencia de los pacientes que sufren cánceres que expresan desmocolina-3 usando *Mycobacterium w* junto con la terapia convencional.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Sorprendentemente se observó que tras la administración de *Mycobacterium w* (*Mw*) a un mamífero que expresa desmocolina-3 se generaban células inmunitarias (véase el Ejemplo 2). Por lo tanto, parece que *Mw* provoca la aparición de células inmunitarias que expresan desmocolina-3, lo cual puede ser mediante la generación de nuevas células inmunitarias o haciendo que las células inmunitarias existentes expresen desmocolina-3. Las células

inmunitarias son células mononucleares de sangre periférica (CMSP). La desmocolina-3 es responsable del anclaje de las células inmunitarias activadas en células/tejidos/tumores.

5 Sorprendentemente, se observó que la terapia con composiciones farmacéuticas que contienen *Mycobacterium w* cuando se administra a pacientes que sufren cánceres que expresan desmocolina-3 tiene como resultado una ventaja significativa en el control del tumor y la supervivencia. La terapia utilizando composiciones farmacéuticas que contienen *Mycobacterium w* administrado a pacientes que sufren carcinoma no microcítico era particularmente eficaz; se observa un beneficio clínicamente y estadísticamente significativo en pacientes que sufren carcinoma de células escamosas que se sabe que expresa desmocolina-3.

10 La presente invención proporciona *Mycobacterium w* para su uso en el tratamiento de cánceres que expresan desmocolina-3, preferentemente carcinoma de células escamosas, que es una variedad histológica de cáncer de pulmón no microcítico. En particular, la invención se refiere al aumento de la supervivencia de los pacientes que tienen carcinoma que expresa desmocolina-3.

15 En otra realización, la invención proporciona *Mycobacterium w* para su uso en el tratamiento del CPNM, preferiblemente carcinoma de células escamosas.

20 Los inventores a través de una exhaustiva experimentación han descubierto que la administración de *Mycobacterium w* mejora la mediana de la supervivencia, así como la supervivencia global de estos pacientes. La mediana de la supervivencia global se mejora preferiblemente en al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 o 110 días, por ejemplo, en aproximadamente 70-110 o 90-110 días. La mediana de la supervivencia global mejora preferiblemente en un factor de al menos 1,1, 1,2, 1,3, 1,4 o 1,5, más preferiblemente de aproximadamente 1,5.

25 La mediana de la supervivencia global es preferiblemente al menos 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 30, 350 o 360 días, por ejemplo, 290-365 o 300-360 días desde el inicio del tratamiento.

30 El paciente puede tener cualquier tipo de tumor que expresa desmocolina-3. El tumor puede estar en cualquier estadio. El tumor puede ser tratable quirúrgicamente o no tratable quirúrgicamente.

35 El paciente puede tener cáncer de pulmón no microcítico en cualquier estadio, preferiblemente del tipo de carcinoma escamoso, pero preferiblemente el paciente tiene un cáncer de estadio avanzado, como la etapa IIIB o IV. Preferiblemente, el paciente tiene un estado funcional según el ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 o 1. El paciente es preferiblemente un ser humano.

40 Los inventores han descubierto que las células de carcinoma del pulmón embrionario humano, melanoma maligno de piel humano, carcinoma hepático y varios tipos de células de adenocarcinoma pancreático humano son desmocolina-3 positivo. La terapia de la invención se dirige preferiblemente a uno o más de estos tipos de cáncer. Los inventores también han descubierto que algunos pacientes con cáncer de vejiga tienen células de cáncer de vejiga que son desmocolina-3 positivo. Por lo tanto, los pacientes que tienen células de cáncer de vejiga que son desmocolina-3 positivo pueden beneficiarse del tratamiento con Mw de acuerdo con la presente invención.

45 Por consiguiente, la invención proporciona un nuevo enfoque para el tratamiento del cáncer. Los cánceres o muestras de los mismos pueden ser examinados *in vivo* o *in vitro* para evaluar la expresión de desmocolina-3, por ejemplo, mediante inmunohistoquímica, análisis de ARN y similares. Los resultados del análisis se pueden usar para determinar qué tratamiento debe recibir el sujeto. En particular, basándose en la detección de la expresión de desmocolina-3, se puede hacer una determinación de que el sujeto debe tratarse con Mw. Por lo tanto, se proporciona un método para determinar qué tratamiento debe recibir un paciente con cáncer, comprendiendo dicho método (a) analizar si el cáncer de dicho paciente expresa desmocolina-3; y (b) si dicho cáncer expresa desmocolina-3, determinar que dicho paciente debe ser tratado con Mw. Alternativamente, se proporciona un método para diagnosticar que un paciente con cáncer está en necesidad de tratamiento con Mw, comprendiendo dicho método (a) analizar si el cáncer de dicho paciente expresa desmocolina-3; y (b) si dicho cáncer expresa desmocolina-3, determinar que dicho paciente debe ser tratado con Mw. Cualquiera de dichos métodos pueden comprender también (c) el tratamiento de dicho paciente con Mw.

55 Por lo tanto, Mw se usa preferiblemente para tratar a un paciente cuyo cáncer se ha determinado que expresa desmocolina-3. Por lo tanto, las células del cáncer de dicho paciente se han analizado preferiblemente para determinar que expresan desmocolina-3.

60 En la terapia de acuerdo con la invención, *Mycobacterium w* se puede usar solo o en combinación con uno o más agentes activos tales como agentes quimioterapéuticos. El agente terapéutico utilizado en combinación con *Mycobacterium w* se selecciona por una persona experta en la técnica según el requisito basado en el tipo de cáncer, el estadio del cáncer etc. Preferiblemente, el agente quimioterapéutico se selecciona entre paclitaxel y/o cisplatino.

65

De conformidad con la presente invención, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende *Mycobacterium w* y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica también puede comprender un agente quimioterapéutico, que se selecciona preferiblemente de paclitaxel y/o cisplatino.

5 *Mycobacterium w* se usa preferiblemente en forma muerta, por ejemplo, destruido por calor. La composición farmacéutica se formula preferiblemente para proporcionar una dosis de más de 10^6 células de *Mycobacterium w* por dosis. El *Mycobacterium w* se administra preferiblemente en una dosis de al menos $0,5 \times 10^6$, al menos $0,5 \times 10^7$ o $0,5 \times 10^8$, o bien oscilando de $0,5 \times 10^6$ a $0,5 \times 10^{11}$, más preferiblemente de $0,5 \times 10^8$ a $0,5 \times 10^{10}$, más preferiblemente de aproximadamente $0,5 \times 10^9$. *Mycobacterium w* se puede administrar por cualquier vía conveniente conocida, por ejemplo, por vía intravenosa (IV) o por vía intradérmica (ID). El esquema posológico puede implicar, por ejemplo, la administración dos veces o una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes, o dos veces en un ciclo de 21 días. Si se utiliza en combinación con otros agentes el momento de la administración de *Mycobacterium w* en relación con otros agentes/modalidades terapéuticas es decidido por la persona experta en la técnica, *Mycobacterium w* se administra preferiblemente al menos 1 semana antes del primer ciclo y cada segunda y tercera semana de cada ciclo cuando se utiliza paclitaxel y/o cisplatino.

El ciclo para otros agentes/modalidades terapéuticas, su duración, la frecuencia, el intervalo entre dos administraciones de agente/modalidades terapéuticas es decidido por la persona experta en la técnica basándose en las necesidades. El ciclo es preferiblemente de aproximadamente 21 días para la mayoría de los agentes quimioterapéuticos que incluyen paclitaxel y/o cisplatino. El número total de ciclos de quimioterapia son 4 o más. El número de ciclos se decide por la persona experta en la técnica basándose en la respuesta al tratamiento, los efectos secundarios y la tolerancia a la terapia, etc. Para la quimioterapia usando paclitaxel y/o cisplatino como terapia de primera línea en el cáncer de pulmón no microcítico, se usa preferiblemente un total de aproximadamente 4 ciclos.

Los siguientes ejemplos demuestran la presente invención sin limitar el alcance de la invención:

Ejemplo 1: Composición farmacéutica según presente invención:

Cada dosis de 0,1 ml contiene:

<i>Mycobacterium w</i> (destruido por calor)	$0,50 \times 10^9$
Cloruro sódico I. P.	0,90 % p/v
Tiomersal I. P.	0,01 % p/v (como conservante)
Agua para inyectables I. P.	c. s. hasta 0,1 ml

Ejemplo 2:

Se aleatorizaron seres humanos sanos a recibir *Mycobacterium w* 0,1 ml y PBS (control) por vía intradérmica. Después de 7 días se extrajo sangre y se aislaron CMSP. El ARN total se extrajo del aislado. El ARN total se utilizó para generar datos de micromatrices contra una micromatriz de ADN humano global. Los datos se interpretan como el cambio de veces respecto al control. Los datos muestran que el gen de la desmocolina-3 se expresa en una proporción de más de cuatro veces. No hay efecto en otros desmocolinas. Tampoco hay ningún efecto sobre el gen del TTF-1.

Ejemplo 3: Células cancerosas que expresan desmocolina-3

La siguiente es una lista de las líneas celulares que fueron evaluadas para desmocolina-3 (Tabla 1)

45

Tabla 1:

Nº	Células	Tipo	Inmunofluorescencia
CÁNCER PANCREÁTICO			
1	Panc- 1	Adenocarcinoma pancreático humano	Positivo
2	AsPc-1	Adenocarcinoma pancreático humano	Positivo
3	Sw 1990	Adenocarcinoma pancreático humano	Positivo
4	Mia-PaCa2	Adenocarcinoma pancreático humano	Negativo
CÁNCER DE PULMÓN			
5	L-132	Carcinoma de pulmón embrionario humano	Positivo
6	A549	Adenocarcinoma alveolar humano	Negativo
CÁNCER DE PIEL			
7	A375	Melanoma maligno de piel humano	Positivo
CÁNCER DE COLON			
8	HT- 29	Adenocarcinoma colorrectal humano	Negativo
CÁNCER DE HÍGADO			
9	Hep 3B	Carcinoma hepático	Positivo

Ejemplo 4: Expresiones de desmocolina-3 por inmunohistoquímica

Cortes de tumores extirpados durante la cirugía se tiñeron para determinar la presencia o ausencia de desmocolina-3. Los cortes finos de parafina de los tumores se tiñeron usando el protocolo estándar para inmunohistoquímica utilizando anticuerpos específicos para DSC 3. El breve procedimiento de tinción incluye el lavado con PBS, seguido de la tinción con anticuerpo primario diluido 1:1000 (policlonal de cabra anti DSC-3) durante la noche y la tinción con el anticuerpo secundario (anti-IgG de ratón de cabra - FITC) durante 30 minutos.

Los resultados se muestran en una tabla. Se observa que ninguna de las muestras de cáncer de mama, cabeza y cuello y colon expresaba desmocolina-3 mientras que uno de los tres era un cáncer de vejiga recurrente

Tabla 2:

Nº	Tipo de cáncer	Nº de muestras	Nº de muestras positivas	Nº de muestras negativas
1	Cabeza y cuello	7	0	7
2	Vejiga	3	1	2
3	Colon	8	0	8
4	Mama	7	0	7

Ejemplo 5: Eficacia de la composición farmacéutica en el cáncer de pulmón de células escamosas:

En un ensayo clínico abierto, multicéntrico, aleatorizado, comparativo, controlado, se evaluó *Mycobacterium w* en combinación con paclitaxel y cisplatino para determinar su efecto sobre el aumento en la supervivencia global en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

Tabla 3:

Agente	Dosis	Ruta	Esquema
Paclitaxel	175 mg /m ²	IV durante 3 horas antes del cisplatino	Día 1 de cada ciclo
Cisplatino	100 mg/m ²	IV durante una hora después de la finalización de paclitaxel a través de una línea IV separada	Día 1 de cada ciclo
<i>Mycobacterium w</i>	0,1 ml *	Intradérmica de 0,1 ml más sobre cada deltoide en la primera visita y 0,1 ml, posteriormente,	Por lo menos 1 semana antes del primer ciclo y cada 2 ^a y 3 ^a semana de todos los ciclos

* Contiene 0,50 x 10⁹ de *Mycobacterium W* destruido por calor

El estudio se realizó en un total de 221 pacientes.

Esquema posológico:

El grupo de ensayo recibió paclitaxel + cisplatino por infusión intravenosa en el día 1 de un ciclo de 21 días durante un total de 4 ciclos. Adicionalmente, *Mycobacterium w* se administró vía intradérmica al menos una semana antes del primer ciclo de quimioterapia y después en cada segunda y tercera semana de todos los ciclos de quimioterapia.

El grupo de control recibió sólo quimioterapia (paclitaxel + cisplatino) por infusión intravenosa en un ciclo de 21 días x 4 ciclos.

Los pacientes incluidos en el ensayo cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Cáncer de pulmón no microcítico, en estadio IIIB o IV, histológicamente o citológicamente confirmado
- Edad: 18 años en adelante
- Estado ECOG en el rango 0-1
- Recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1500/\text{mm}^3$, recuento de plaquetas $\geq 1.000.000/\text{mm}^3$
- Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl
- AST y ALT $\leq 2,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) (5 veces el LSN en caso de metástasis hepática presente)
- Bilirrubina no superior a 1,5 veces el LSN (3 veces el LSN si hay afectación hepática).
- Creatinina \leq límite superior de la normalidad (LSN)

- Prueba de embarazo negativa para las mujeres en edad fértil antes de la entrada en el ensayo
- Capacidad para comprender y la voluntad de firmar un documento de consentimiento informado por escrito

5 Se excluyeron los pacientes siguientes:

- Pacientes que habían recibido quimioterapia citotóxica o radioterapia antes de entrar en el estudio
- Pacientes con metástasis cerebral sistemática
- Antecedentes de reacción alérgica atribuida a paclitaxel, cisplatino o *Mycobacterium w* o cualquiera de sus ingredientes
- Las mujeres embarazadas o en período de lactancia
- Enfermedad intercurrente no controlada que limitaría el cumplimiento de los requisitos del estudio
- Pacientes VIH positivo
- Esplenectomía previa

15 Análisis de eficacia:

20 Todos los análisis descritos se realizaron según el protocolo. La supervivencia se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa y la supervivencia libre de progresión como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad documentada o la muerte.

Resultados:

25 Un total de 221 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales 109 fueron asignados al grupo de ensayo y 112 al grupo de control. Ambos grupos eran comparables en todas las características basales (Tabla - 4).

Tabla 4 – Características basales

Parámetros	Ensayo N = 109	Control N = 112
Sexo [n° (%)]		
Femenino	18 (16,6 %)	14 (12,5 %)
Masculino	91 (83,4 %)	98 (87,5 %)
Edad (años)	56,4 ± 11,0	56,9 ± 10,4
Peso (Kg)	49,8 ± 10,7	50,5 ± 8,9
ECOG I	63 (57,8 %)	66 (58,9 %)
ECOG 0	46 (42,2 %)	46 (41,1 %)
Estadio de la enfermedad IIIB	54 (49,54 %)	61 (54,46 %)
Estadio de la enfermedad IV	55 (50,46 %)	51 (45,54 %)
	Tipo de CPNM	
Adenocarcinoma	45	50
Carcinoma de células escamosas	19	24
Otros	42	34
Carcinoma de células grandes	3	4

30 El uso de *Mycobacterium w* se asocia con una mejora significativa en la supervivencia global (Figura 1) en el grupo de ensayo en comparación con el grupo de control. La mediana de la supervivencia global fue 233 días en el grupo de control y aumentó en 66 días a 299 días en el grupo de ensayo en los sujetos que completaron los cuatro ciclos de quimioterapia según lo planeado (CR = 0,64; IC del 95 %: 0,41 - 0,98; p = 0,0438). De acuerdo con el análisis por intención de tratar fue 196 días en el grupo de control y aumentó en 12 días a 208 días en el grupo de ensayo (CR = 0,86; IC del 95 %: 0,63 - 1,19; p = 0,380). Esto fue clínicamente no relevante y estadísticamente no significativo.

35 El aumento de la supervivencia es mayor en los pacientes con carcinoma de células escamosas (Figura 2) en comparación con aquellos con adenocarcinoma (Figura 3), con una mediana de la supervivencia de 364 días y 288 días, respectivamente, en los que completaron cuatro ciclos de quimioterapia. La diferencia en la mediana de la supervivencia en relación con el grupo de control fue de 110 y 61 días, respectivamente. La diferencia en la supervivencia de los pacientes que completaron cuatro ciclos de quimioterapia fue estadísticamente significativa para el carcinoma de células escamosas (CR = 0,40; IC del 95 %: 0,17 - 0,96; p = 0,0414), pero no fue estadísticamente significativa para el adenocarcinoma (CR = 0,68; IC del 95 %: 0,36 - 1,29; p = 0,2467).

45 Se observan hallazgos similares en el análisis por intención de tratar (IdT). El aumento de la supervivencia parece ser más en pacientes con carcinoma de células escamosas en comparación con aquellos con adenocarcinoma, con una mediana de la supervivencia de 229 días y 213 días, respectivamente. La diferencia en la mediana de la

supervivencia en relación con el grupo de control fue de 57 y 14 días respectivamente. La diferencia en la supervivencia de los pacientes con carcinoma de células escamosas fue estadísticamente significativa (CR = 0,54; IC del 95 %: 0,31 - 0,94; p = 0,0312), pero no fue estadísticamente significativa para el adenocarcinoma (CR = 0,95; IC del 95 %: 0,57 - 1,57; p = 0,8567).

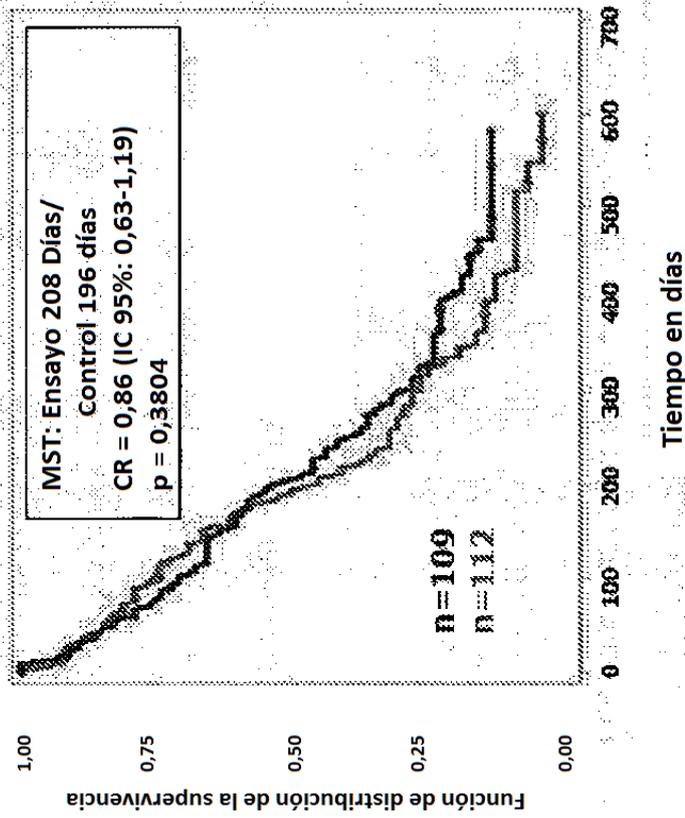
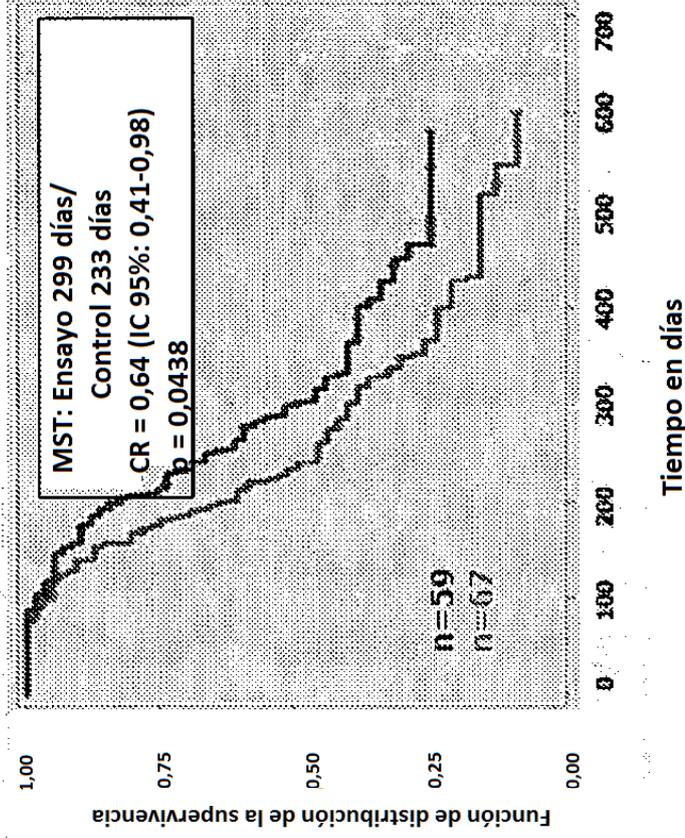
5 Por lo tanto, se observa un aumento de la supervivencia clínicamente relevante y estadísticamente significativo en el carcinoma de células escamosas y no en el adenocarcinoma en el análisis de intención de tratar, así como en el análisis de los pacientes que completaron cuatro ciclos de quimioterapia según lo previsto.

10 Ejemplo 6: Eficacia de Mw en el tumor con expresión de desmocolina-3

15 En 11 pacientes con cáncer de vejiga resistente a BCG se realizó RTU (resección transuretral). A continuación, se administró 0,1 ml de Mw por vía intradérmica cada dos semanas durante seis administraciones y cada 4 semanas durante seis administraciones y cada 8 semanas durante tres administraciones. Los pacientes que lograron remisiones que duraron más de 15 meses tenían tumores que eran desmocolina-3 positivo. Otros que presentaron recurrencia de un tumor en menos de tres meses tenían tumores desmocolina-3 negativo.

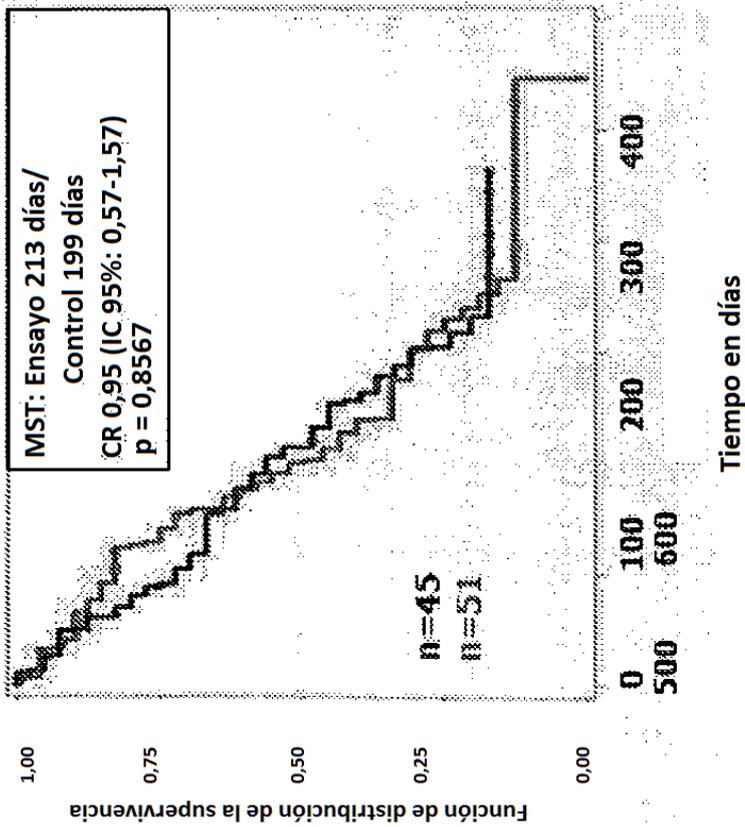
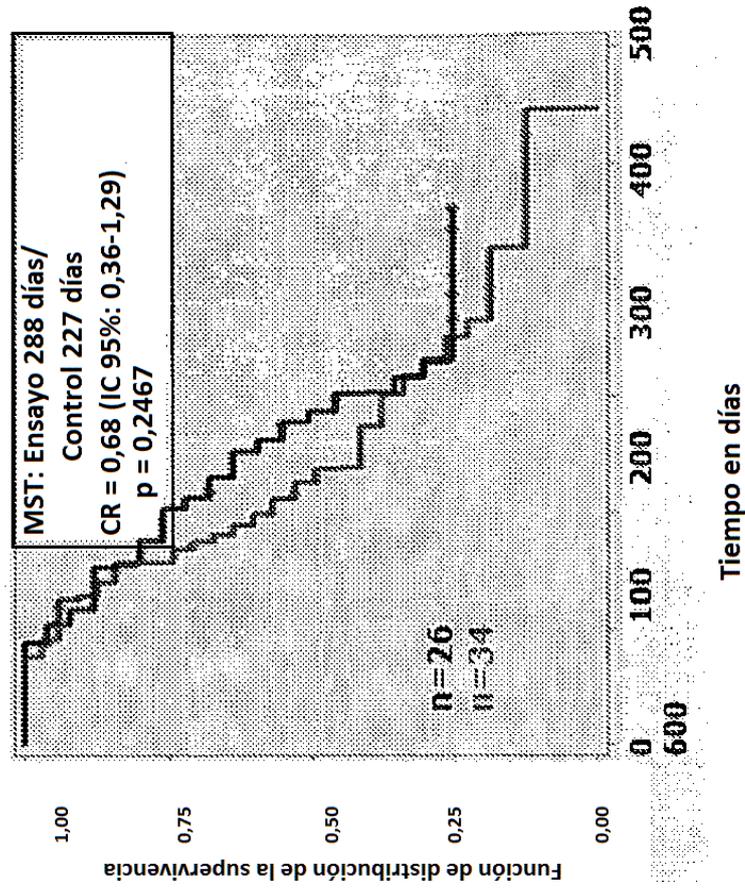
REIVINDICACIONES

1. *Mycobacterium w* para su uso en el tratamiento de un cáncer que expresa desmocolina-3.
- 5 2. *Mycobacterium w* de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con reivindicación 1, en el que dicho cáncer es un cáncer de pulmón no microcítico de tipo escamoso.
3. *Mycobacterium w* de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que las células cancerosas del sujeto que sufre dicho cáncer se ha determinado que expresan desmocolina-3.
- 10 4. *Mycobacterium w* de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho *Mycobacterium w* aumenta la supervivencia del sujeto que sufre un cáncer que expresa desmocolina-3.
- 15 5. *Mycobacterium w* de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho *Mycobacterium w* se utiliza en una dosis de más de 10^6 células por dosis.
- 20 6. *Mycobacterium w* de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho *Mycobacterium w* se utiliza en combinación con al menos otro agente o modalidad terapéutica.
- 25 7. *Mycobacterium w* de acuerdo con la reivindicación 6 para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho otro agente o modalidad terapéutica es un agente quimioterapéutico.



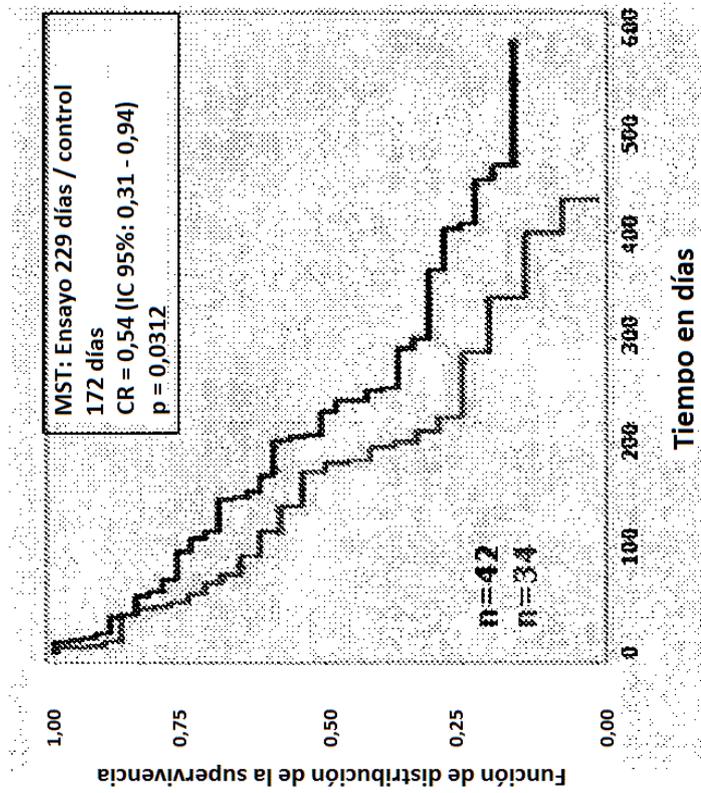
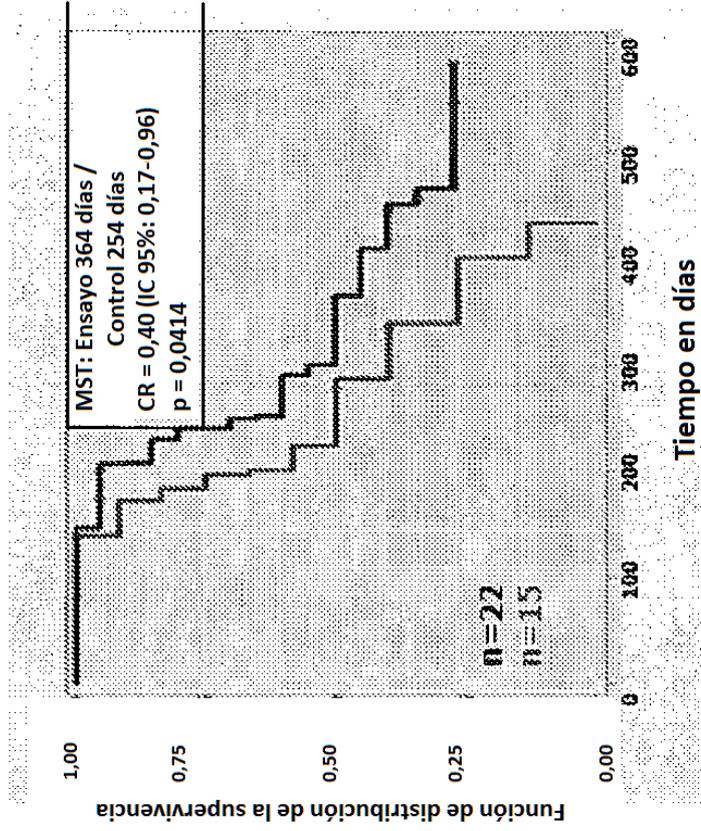
Pacientes que completaron
cuatro ciclos de quimioterapia

Análisis IdT



**Pacientes que completaron
cuatro ciclos de quimioterapia**

Análisis IdT



**Pacientes que completaron
cuatro ciclos de quimioterapia**

Análisis IdT