

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 984**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 47/50 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2015 E 16160637 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 3069735**

54 Título: **CAF de duocarmicina para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga**

30 Prioridad:

10.01.2014 EP 14150791

10.10.2014 EP 14188450

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

23.05.2018

73 Titular/es:

**SYNTHON BIOPHARMACEUTICALS B.V. (100.0%)
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, NL**

72 Inventor/es:

**DOKTER, WILLEM;
GOEDINGS, PETER JOHANNES;
VERHEIJDEN, GIJSBERTUS FRANCISCUS
MARIA y
BEUSKER, PATRICK HENRY**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 668 984 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

CAF de duocarmicina para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a conjugados de anticuerpo-fármaco (CAF) que contienen duocarmicina para su uso en el tratamiento de tumores sólidos humanos que expresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), en particular, cáncer de vejiga.

10

Antecedentes de la invención

Se han conjugado anticuerpos con diversos fármacos citotóxicos, incluyendo moléculas pequeñas que alquilan o entrecruzan el ADN (por ejemplo, duocarmicinas y caliqueamicinas o dímeros de pirrolobenzodiacepina, respectivamente) o interrumpen los microtúbulos (por ejemplo, maitansinoides y auristatinas) o se unen al ADN (por ejemplo, antraciclinas). Un CAF de este tipo que comprende un anticuerpo anti-CD33 humanizado conjugado con caliqueamicina - Mylotarg™ (gemtuzumab ozogamicina, Wyeth) – se aprobó en 2000 para la leucemia mieloide aguda. En 2011, la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó Adcetris™ (brentuximab vedotina, Seattle Genetics), un CAF que comprende un anticuerpo quimérico frente a CD30 conjugado con monometil auristatina E (MMAE) para el tratamiento del linfoma de Hodgkin y el linfoma anaplásico de células grandes.

15

20

Las duocarmicinas, aisladas por primera vez de un caldo de cultivo de la especie *Streptomyces*, son miembros de una familia de antibióticos antitumorales que incluyen la duocarmicina A, la duocarmicina SA y CC-1065. Estos agentes extremadamente potentes tienen una actividad biológica supuestamente derivada de una capacidad de alquilar de forma selectiva de secuencia el ADN en la posición N3 de la adenina en el surco menor, lo que inicia una cascada de acontecimientos que conducen a la muerte de la célula tumoral.

25

El documento WO2011/13303 desvela una serie de análogos novedosos del agente alquilante del ADN CC-1065 y CAF del mismo dirigidos a HER2. En el Ejemplo 15, se sometieron a ensayo una serie de conjugados de trastuzumab-duocarmicina contra xenoinjertos N87 (es decir, tumor gástrico de IHC (inmunohistoquímica) 3+ de HER2) en ratones desnudos. Los resultados se muestran en las Figuras 4A, 4B y 4C. Después del tratamiento con una sola dosis de 12 mg/kg i.v., los seis CAF redujeron el volumen tumoral y mejoraron la supervivencia en comparación con el propio anticuerpo trastuzumab y vehículo de control, sin afectar negativamente el peso corporal. Se concluyó que los conjugados que contienen un enlazador relativamente corto tienen una mejor eficacia (antitumoral) que el conjugado correspondiente con un enlazador relativamente largo y se demostró que tanto la naturaleza del enlazador como la naturaleza del fármaco tienen asimismo un efecto sobre la eficacia.

30

35

El cáncer de mama sigue siendo la el tumor maligno más común entre las mujeres en todo el mundo. El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, que presenta una amplia gama de comportamientos clínicos y pronósticos. El cáncer de mama es un crecimiento maligno anormal de las células epiteliales de los lóbulos o conductos galactóforos de la glándula mamaria. El tejido canceroso puede localizarse exclusivamente en el lugar de origen (cáncer in situ) o puede haber invadido a través de la membrana basal el tejido circundante (cáncer invasivo). El cáncer metastásico se produce tan pronto como las células cancerosas se han diseminado a través de vasos linfáticos y sanguíneos a otros órganos. La diferenciación y caracterización histológica de las células de cáncer de mama se realiza con el uso de biomarcadores.

40

45

La clasificación molecular del cáncer de mama para las decisiones terapéuticas consiste principalmente en la evaluación del receptor de estrógenos (ER, por sus siglas en inglés), el receptor de progesterona (PR, por sus siglas en inglés) y el estado de expresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, por sus siglas en inglés). Esto implica que globalmente pueden discernirse tres tipos de cáncer de mama: (1) tejido de cáncer de mama con expresión de receptor hormonal (ER o PR) sin sobreexpresión de HER2, (2) tejido de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2, con o sin expresión de receptor hormonal (HR, por sus siglas en inglés) y (3) tejido de cáncer de mama que no tiene expresión terapéuticamente relevante de receptor hormonal ni del receptor HER2, los denominados cánceres de mama triple negativo (CMTN).

50

55

Los pacientes con cáncer de mama con estado de tejido canceroso positivo para receptor hormonal (HR) (aproximadamente el 60-70 % de todos los pacientes con cáncer de mama) tienen un mejor pronóstico que aquellos sin o con estado de receptor hormonal mínimo. Por el contrario, los pacientes cuyo tumor tiene un estado positivo para IHC 3+ o IHC 2+/FISH (hibridación in situ por fluorescencia) (que se producen en aproximadamente el 20 % de todos los casos de cáncer de mama) tienen un pronóstico peor en comparación con pacientes con cáncer de mama cuyos tumores tiene un grado más bajo de expresión de HER2 en la membrana o una tasa de amplificación negativa por FISH. Ahora que los pacientes con tejido de cáncer de mama positivo para receptores hormonales y que sobreexpresa HER2 tienen la opción de terapia dirigida, el cáncer de mama triple negativo implica el peor pronóstico, ya que solo la quimioterapia con eficacia limitada está disponible para estos pacientes cuyo tumor es negativo para ER, PR y HER2.

60

65

Herceptin™ (trastuzumab), un anticuerpo monoclonal IgG 1 humanizado recombinante contra HER2, fue aprobado en los EE.UU. por la FDA en 1998 para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama que sobreexpresa HER2 y para el tratamiento del cáncer de mama y el cáncer gástrico que sobreexpresa HER2 metastásico, es decir, positivo para IHC de HER2 3+ o IHC de HER2 2+/FISH. El fármaco fue aprobado en Europa por la EMA en 2000.

5 Los estudios clínicos con pacientes que tienen cáncer de mama metastásico han demostrado que solo hay eficacia clínica relevante del tratamiento con trastuzumab si el paciente tiene un tumor con sobreexpresión de IHC de HER2 o amplificación génica positiva por FISH. Por esta razón, los algoritmos de ensayo de HER2 actuales se dirigen a identificar aquellos pacientes con más probabilidades de conseguir un beneficio significativo del direccionamiento a HER2. Aunque la expresión en la membrana de HER2 es biológicamente un continuo de sobreexpresión de baja a alta, los ensayos de IHC aprobados, como el HercepTest™ (Dako, Glostrup, Dinamarca), clasifican el estado de HER2 en una escala semicuantitativa que varía de 0 a 3+. Una puntuación de IHC de 3+ se asigna si hay una fuerte tinción de la membrana circunferencial en > 10 % de las células cancerosas. La amplificación génica positiva por FISH se asigna si la tasa de amplificación con respecto al centrómero es > 2,0. Identifica a los pacientes que podrían tener un beneficio del tratamiento con trastuzumab u otros agentes dirigidos a HER2. Una revisión de 6.556 cánceres de mama reveló que aproximadamente el 92 % de los tumores con una puntuación de HER2 de 3+ tenía amplificación génica positiva por FISH. Por el contrario, se observó amplificación de HER2 a tasas más bajas en tumores con puntuaciones de 2+ (23,3 %), 1+ (7,4 %) y 0 (4,1 %). Con la amplificación de HER2 como un factor predictivo establecido de la respuesta a los agentes dirigidos a HER2, el algoritmo actual exige ensayos de FISH de los tumores con una puntuación de IHC de HER2 de 2+.

La ado-trastuzumab emtansina o trastuzumab emtansina (Kadcyla™, T-DM1) es un CAF en el que el trastuzumab se conjuga con el agente antitubulina DM1 citotóxico maitansina. T-DM1 tiene actividad antitumoral en modelos de xenoinjertos tumorales que no responden a la terapia con trastuzumab como agente único. En el ensayo EMILIA de fase 3, se asignaron aleatoriamente pacientes con cáncer de mama avanzado positivo para HER2, previamente tratados con trastuzumab y un taxano, para recibir T-DM1 o lapatinib más capecitabina. El tratamiento T-DM1 proporcionó un tiempo libre de progresión y un tiempo de supervivencia global significativamente más largos en comparación con el tratamiento del grupo de control.

30 Kadcyla™ (T-DM1) fue aprobado en los EE.UU. por la FDA en febrero de 2013 para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER2 que recibieron tratamiento previo con trastuzumab y un taxano. El medicamento fue aprobado en Japón por el MHLW (Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar, por sus siglas en inglés) en septiembre de 2013 y en Europa por la EMA en noviembre de 2013. El régimen aprobado en la actualidad comprende una dosificación de 3,6 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa cada tres semanas. Una dosis de 2,4 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa semanal se investigó en un estudio de Fase II en curso con una combinación de T-DM1 y capecitabina para el tratamiento de 2ª línea de pacientes con cáncer de mama o cáncer gástrico y en un estudio de Fase III en curso para investigar T-DM1 frente a un taxano como tratamiento de 2ª línea de pacientes con cáncer gástrico. También hay un estudio de Fase III en curso para la combinación de T-DM1 con pertuzumab para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama positivo para HER2, localmente avanzado o metastásico.

A pesar de la mejora que trajo la introducción de T-DM1 en la práctica clínica con respecto al trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama metastásico positivo para HER2, el uso de T-DM1 se asocia a una serie de efectos secundarios graves, de forma más importante trombocitopenia, hepatotoxicidad y neuropatía (degeneración axónica irreversible). Además, ni trastuzumab ni el T-DM1 están autorizados para el tratamiento de tumores sólidos humanos ni neoplasias hemáticas con expresión de HER2 moderada o baja, es decir IHC 2+ o 1+ y/o estado de amplificación de HER2 negativo por FISH del tejido canceroso.

50 Análogamente al cáncer de mama, la expresión de HER2 indica un mal pronóstico para los pacientes con cáncer de ovario (A. Berchuck et al., 1990, *Cancer Res.*, 50, 4087-4091; H. Meden y W. Kuhn, 1997, *Eur. J. Obstet. & Gynecol. Reprod. Biol.*, 71, 173-179). Las células SKOV3 derivan del fluido ascítico de un paciente con adenocarcinoma de ovario. Esta estirpe celular es sobreexpresa HER2 y se usa con frecuencia para la investigación exploratoria in vitro e in vivo de agentes de direccionamiento a HER2. Trastuzumab y pertuzumab tienen varios efectos antineoplásicos en esta estirpe celular (N. Gaborit et al., 2011, *J. Biol. Chem.*, 286, 13, 11337-11345). La monoterapia con los anticuerpos anti-HER2 trastuzumab y pertuzumab hasta ahora tuvo una eficacia modesta (G.M. Mantia-Smaldone et al., 2011, *Cancer Management Res.* 3, 25-38; S.P. Langdon et al., 2010, *Expert Opin. Biol. Ther.* 10:7, 1113-1120). El efecto antitumoral aumenta notablemente si se combina un anticuerpo dirigido a HER2 con quimioterapia (S. Makhija et al., 2010, *J. Clin Oncol.*, 28: 7, 1215-1223; I. Ray-Coquard et al., 2008, *Clin. Ovarian Cancer*, 1:1, 54-59).

60 Además, existe una gran necesidad médica de un tratamiento de la enfermedad por cáncer de vejiga de estadio tardío. La quimioterapia, por ejemplo, la combinación de cisplatino y gemcitabina para el cáncer de vejiga avanzado o metastásico, tiene eficacia limitada, ya que efectúa en la media una tasa de respuesta inferior al 50 %, mientras que los pacientes tienen un tiempo de supervivencia global de 6 a 12 meses. En caso de resistencia a la quimioterapia no hay opción de tratamiento de referencia en absoluto. La positividad para HER2 se asoció significativamente a tasas de respuesta completa reducidas (el 50 % frente al 81 %, p = 0,026) después de quimio-radiación (A. Chakravarti et al., 2005, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 62:2, 309-317). La adición de

trastuzumab a un régimen de paclitaxel y carboplatino como tratamiento de primera línea de cáncer de vejiga avanzado positivos para HER2 mostró una tasa de respuesta global del 70 % y un tiempo de supervivencia global de 14,1 meses en un estudio de Fase II (M.H.A. Hussain et al., 2007, *J. Clin. Oncol.*, 25:16, 2218-24). En una aplicación casuística, un paciente con una recaída del tumor después de la quimioterapia de referencia respondió a la combinación de trastuzumab, paclitaxel y carboplatino (D. Amsellem-Ouazana et al., 2004, *Ann. Oncol.*, 15, 3, 538).

En el caso del adenocarcinoma de cáncer de pulmón no microcítico invasivo, la mutación y la amplificación de HER2 se relacionan con un resultado desfavorable (M. Suzuki et al., 2014, *Lung Cancer*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungca.2014.10.014>). En pacientes con cáncer de pulmón con mutación en HER2, podría obtenerse una tasa de control de la enfermedad del 93 % con terapias a base de trastuzumab (J. Mazieres et al., 2013, *J. Clin. Oncol.*, 31: 16, 1997-2004). La quimiorresistencia del cáncer de pulmón con frecuencia se asocia a una expresión de HER2 potenciada (C.-M. Tsai et al., 1993, *J. Natl. Cancer Inst.*, 85:11, 897-901; Z. Calikusu et al., 2009, *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 28:97) y la resistencia a los inhibidores de tirosina cinasa se correlaciona con la amplificación de HER2 potenciada (K. Takezawa et al., 2012, *Cancer Discov.* 2 (10), 922-33).

Los pacientes con cáncer de próstata precoz o avanzado en su mayoría reciben una terapia dirigida al receptor de andrógenos. Existe una interacción en las funciones de señalización del receptor de andrógenos y HER2 (F.-N. Hsu et al., 2011, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 300: E902-E908; L. Chen et al., 2011, *Clin. Cancer Res.*, 17(19), 6218-28). La activación de HER2 suprime la expresión del receptor de andrógenos (C. Cai et al., 2009, *Cancer Res.*, 69 (12), 5202-5209), la expresión de HER2 aumentada se asocia a la progresión del PSA, la proliferación rápida y mal pronóstico (S. Minner et al., 2010, *Clin. Cancer Res.*, 16 (5), 1553-1560; S.F. Shariat et al., 2007, *Clin. Cancer Res.*, 13(18), 5377-84). El aumento de la expresión de HER2 parece estar implicado en la progresión hacia la independencia de andrógenos en aproximadamente una cuarta parte de los casos de cáncer de próstata (J.M.S. Bartlett et al., 2005, *J. Pathol.*, 205, 522-529).

El cáncer de páncreas está entre uno de los tumores sólidos humanos más letales debido a su inicio insidioso y su resistencia a la terapia. La gemcitabina o la combinación de 5-FU, leucovorina, irinotecán y oxaliplatino puede ayudar a prolongar la vida en pacientes con enfermedad avanzada (H. Burris y A.M. Storniolo, 1997, *Eur. J. Cancer* 33(1): S18-S22; T. Conroy et al., 2011, *N. Engl. J. Med.* 364(19): 1817-25). Más recientemente, se publicó que la expresión de HER2 también es frecuente en el cáncer de páncreas con una proporción igual al 10 % designada como HER2 2+ y 3+. Basándose en este hecho, el tratamiento dirigido a HER2 que comprende trastuzumab se considera una opción viable en esta población de pacientes basándose en los efectos observados en modelos preclínicos [C. Larbouret et al., 2012, *Neoplasia* 14 (2), 121-130].

Usando métodos de tinción y de puntuación aceptados se observó la sobreexpresión de HER2 en aproximadamente el 6 % de los pacientes de cáncer colorrectal (CRC) (A.N. Seo et al., 2014, *PLoS ONE*, 9(5): e98528). Basándose en esto, el tratamiento por direccionamiento a HER2 puede ser eficaz en este subconjunto de pacientes con CRC. Dos ensayos clínicos han investigado el beneficio de la terapia de combinación que contiene trastuzumab en el CRC avanzado o metastásico y se observaron respuestas clínicas en estos ensayos que proporcionan pruebas de la eficacia del tratamiento (R.K. Ramanathan et al., 2004, *Cancer Invest.* 22 (6): 858-865; J. Clark et al., 2003, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 22: Resumen 3584). Por otra parte, un estudio sugirió la inclusión de la terapia de trastuzumab como parte de regímenes de tratamiento para pacientes con CRC resistente a cetuximab (anticuerpo monoclonal anti-EGFR) (A. Bertotti et al., 2011, *Cancer Discov.* 1 (6): 508-523).

El tratamiento del cáncer o carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) avanzado consiste en terapia de múltiples modalidades con cirugía, radiación y quimioterapia. Beckhardt et al. publicaron una sobreexpresión de HER2 alta en el 16 % de las muestras de estirpe celular y una expresión de HER2 moderada y baja en el 31 % y el 35 % de las muestras, respectivamente (R.N. Beckhardt et al., 1995, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 121: 1265-1270). Esto ilustra el posible potencial terapéutico del tratamiento con trastuzumab en el CCECC.

En 1999, Gorlick et al. notificaron la sobreexpresión de HER2 en 20 de 47 muestras de osteosarcoma y demostraron que estos pacientes tenían una mala respuesta a la terapia y una tasa de supervivencia disminuida en comparación con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresaban este antígeno (R. Gorlick et al., 1999, *J. Clin. Oncol.* 17: 2781-8). Por tanto, HER2 surgió como un candidato prometedor para la terapia biológica específica en esta indicación. Los hallazgos recientes de la investigación clínica usando trastuzumab indican que el tratamiento anti-HER2 puede administrarse de manera segura en combinación con quimioterapia a base de antraciclinas y dexrazoxano (D. Ebb et al., 2012, *J. Clin. Oncol.* 30 (20), 545-2551).

Además, se observa sobreexpresión de HER2 en aproximadamente un tercio de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA), incluso más frecuentemente en presencia de la translocación Filadelfia. La inhibición de HER2 induce la apoptosis de las células de leucemia in vitro (M. E. Irwin et al., 2013, *PLoS ONE*, 8: 8, e70608). En un estudio de Fase II, se demostró que el tratamiento con trastuzumab de pacientes con LLA-B en adultos refractario o recidivante con sobreexpresión de HEIR2 en células B malignas dio como resultado una tasa de respuesta global del 13 %, lo que demuestra la respuesta de esta enfermedad a un agente de direccionamiento a HER2 (P. Chevallier et al. *Blood*, 2012, DOI 10.1182/blood-2011-11-390781).

Por tanto, existe una necesidad de nuevas terapias dirigidas a HER2, en particular para el tratamiento de pacientes con tumores y malignidades que tienen (i) un estado de IHC moderado o bajo y/o (ii) un estado de FISH negativo, y/o (iii) un estado negativo de receptores hormonales (HR) del tejido canceroso. En particular, se necesitan nuevas terapias aprobadas oficialmente para el tratamiento dirigido del cáncer de mama triple negativo (CMTN).

5

Breve descripción de la presente invención

La presente invención se refiere a conjugados de anticuerpo-fármaco (CAF) que contienen duocarmicina para su uso en el tratamiento de tumores sólidos humanos que expresan HER2, en particular cáncer de vejiga

10

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Actividad antitumoral de SYD985 en comparación con T-DM1 en modelo de PDX (Xenoinjerto derivado del paciente, por sus siglas en inglés) MaxF-1162 (cáncer de mama, adenocarcinoma, IHC de HER2 3+, FISH de HER2 positiva) (CRO (Organización de investigación por contrato, por sus siglas en inglés): Oncotest).

15

Figura 2. Actividad antitumoral de SYD985 en comparación con T-DM1 en modelo de PDX HBCx-34 (cáncer de mama, carcinoma ductal, IHC de HER2 2+, FISH de HER2 negativa, ER y PR positivo) (CRO: XenTech).

Figura 3. Actividad antitumoral de SYD985 en comparación con T-DM1 en modelo de PDX MaxF 449 (cáncer de mama, carcinoma ductal invasivo, IHC de HER2 1+, FISH de HER2 negativa, ER y PR, es decir, cáncer de mama triple negativo) (CRO: Oncotest).

20

Figura 4. Actividad antitumoral de SYD985 en comparación con T-DM1 en modelo de PDX HBCx-10 (cáncer de mama, adenocarcinoma ductal, IHC de HER2 1+, FISH de HER2 negativa, ER y PR, es decir, cáncer de mama triple negativo) (CRO: XenTech).

Figura 5. Actividad antitumoral de SYD985 en comparación con T-DM1 en modelo de PDX MaxF-MX1 (cáncer de mama, carcinoma ductal invasivo, IHC de HER2 1+, FISH de HER2 negativa, ER y PR, es decir, cáncer de mama triple negativo) (CRO: Oncotest).

25

Figura 6. Actividad antitumoral de SYD985 en comparación con T-DM1 en un modelo de PDX ST313 (cáncer de mama, IHC de HER2 2+, FISH de HER2 negativa, ER y PR positivo) (CRO: Start).

Figura 7. Actividad antitumoral de SYD985 en comparación con T-DM1 en modelo de PDX GXA3057 (cáncer gástrico, IHC de HER2 1+, FISH de HER2 negativa) (CRO: Oncotest).

30

Figura 8. Actividad antitumoral de SYD985 en comparación con T-DM1 en modelo de PDX GXA3067 (cáncer gástrico, IHC de HER2 2+, FISH de HER2 positiva) (CRO: Oncotest).

Figura 9. Actividad antitumoral de SYD985 en comparación con T-DM1 en modelo de PDX GXA3054 (cáncer gástrico, HER2 INC 3+, FISH de HER2 positiva) (CRO: Oncotest).

35

Figura 10. Actividad antitumoral de SYD985 en comparación con T-DM1 en modelo de PDX GXA3038 (cáncer gástrico, IHC de HER2 2+, FISH de HER2 negativa) (CRO: Oncotest).

Figura 11. Actividad antitumoral de SYD985 en el modelo de PDX BXF439 (cáncer de vejiga, IHC de HER2 3+, FISH de HER2 positiva) (CRO: Oncotest).

40

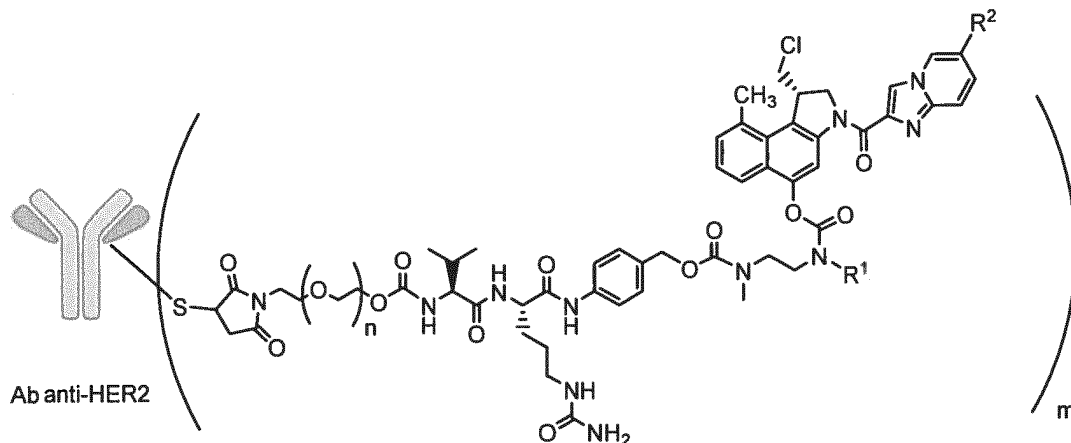
Figura 12. Actividad antitumoral de SYD983 en modelo de xenoinjerto derivado de estirpe celular SKOV3 (cáncer de ovario, IHC de HER2 2+, FISH de HER2 positiva) (CRO: Piedmont).

Descripción detallada de la presente invención

La presente invención se refiere a CAF que contienen duocarmicina para su uso en el tratamiento de tumores sólidos humanos que expresan HER2.

45

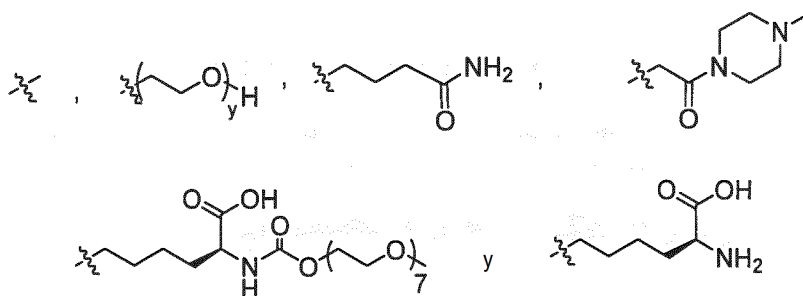
En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



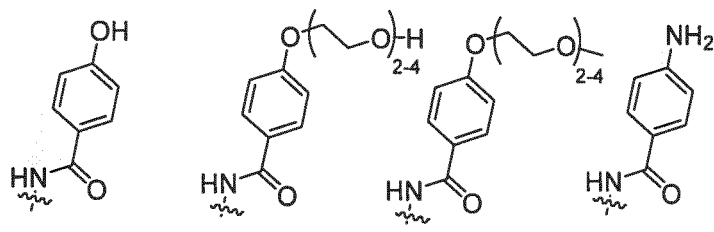
50

en la que

Ab anti-HER2 es un anticuerpo anti-HER2 o fragmento de anticuerpo,
 n es 0-3, preferentemente 0-1,
 m representa una RFA (relación fármaco-a-anticuerpo) promedio de 1 a 4,
 R¹ se selecciona entre



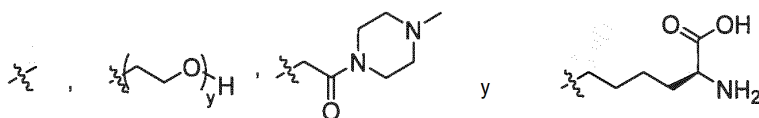
y es 1-16, y
 R² se selecciona entre



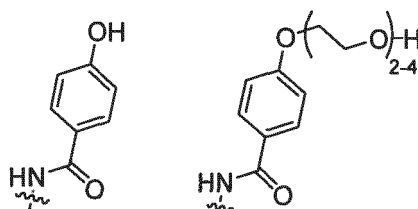
para su uso en el tratamiento de tumores sólidos humanos

que expresan HER2, en particular para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga.

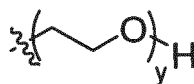
En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en el que Ab anti-HER2 es un anticuerpo anti-HER2 o fragmento de anticuerpo, n es 0-1, m representa una RFA promedio de 1 a 4, preferentemente de 2 a 3, R¹ se selecciona entre



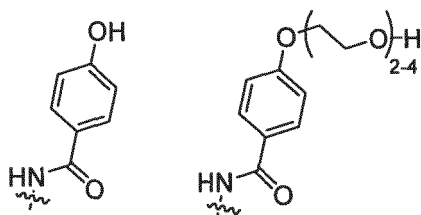
y es 1-16, preferentemente 1-4, y R² se selecciona entre



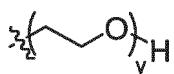
En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en el que el Ab anti-HER2 es un anticuerpo monoclonal anti-HER2, n es 0-1, m representa una RFA promedio de 2 a 3, preferentemente de 2,5 a 2,9, R¹ se selecciona entre



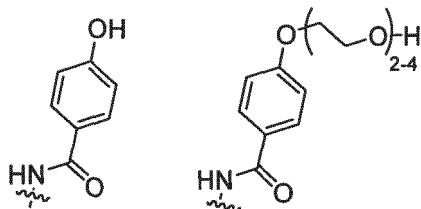
y es 1-4, y R² se selecciona entre



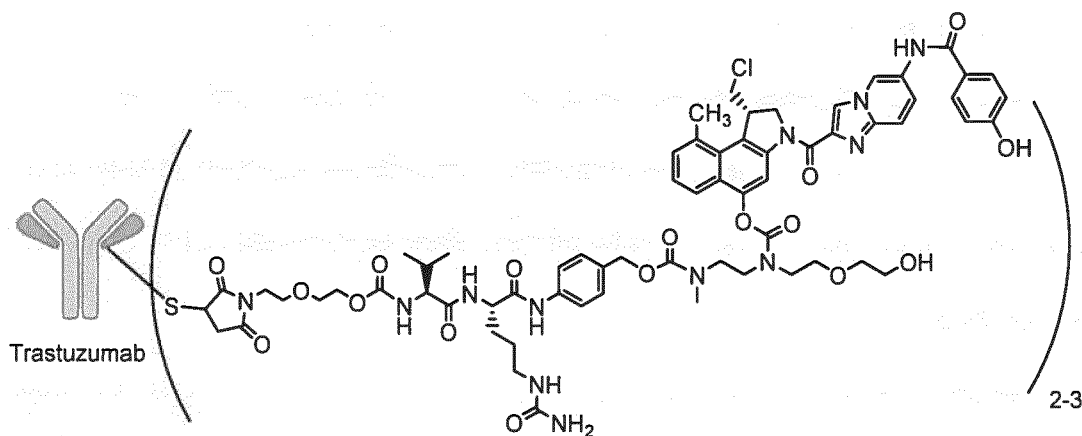
En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en el que el Ab anti-HER2 es trastuzumab o un biosimilar del mismo, n es 0-1, m representa una RFA promedio de 2 a 3, preferentemente 2,5 a 2,9, R¹ se selecciona entre



y es 1-4, y R² se selecciona entre



En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), que comprende trastuzumab o un biosimilar del mismo



El compuesto de fórmula (II) que se denomina SYD985 en la presente memoria descriptiva tiene una RFA promedio de 2,6 a 2,9. SYD983 de fórmula (II) tiene una RFA promedio de 2,0.

En las fórmulas estructurales que se muestran en la presente memoria descriptiva, n representan un número entero de 0 a 3, mientras que m representa una relación de fármaco a anticuerpo (RFA) promedio de 1 a 4. Como es bien conocido en la técnica, la RFA y la distribución de la carga de fármacos pueden determinarse, por ejemplo, mediante el uso de cromatografía de interacción hidrófoba (CIH) o cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (HPLC-FI). La CIH es en particular adecuada para determinar la RFA promedio.

Son ejemplos de tumores sólidos humanos que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención el cáncer de vejiga (véase también S. Scholl et al., 2001, *Ann. Oncol.*, 12 (1): S81-S87).

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (II) para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (II) para su uso en el tratamiento de tumores sólidos humanos que muestran una expresión moderada o baja de HER2 (es decir IHC de

HER2 2+ o 1+).

En otra realización más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (II) para su uso en el tratamiento de tumores sólidos humanos sin amplificación del gen HER2 (es decir, FISH de HER2 negativa).

5 Inesperadamente, los presentes inventores han descubierto que los compuestos de CAF que contienen duocarmicina de la presente invención pueden usarse en particular para el tratamiento de tumores sólidos humanos con una expresión moderada o baja de HER2 (es decir, IHC de HER2 2+ o 1+) y/o sin amplificación del gen HER2 (es decir, FISH de HER2 negativa). Ni trastuzumab ni T-DM1 obtuvieron la aprobación de comercialización para el
10 tratamiento de pacientes que tienen dichos tumores. Además, como se muestra en los Ejemplos y Figuras en el presente documento a continuación, T-DM1 carece de eficacia en dichos tumores. Por tanto, los compuestos de CAF que contienen duocarmicina de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de grupos de pacientes para los que no existe una terapia dirigida a HER2 actual disponible. Los compuestos de CAF que contienen duocarmicina que se sometieron a ensayo en ratones que llevan un xenoinjerto N87 (es decir, tumor
15 gástrico IHC de HER2 3+) en el Ejemplo 15 del documento WO2011/133039A, de hecho, demostraron eficacia después de una única dosis por vía intravenosa de 12 mg/kg. Sin embargo, no hay nada en este documento que indique al experto en la materia que someta a ensayo -ni mucho menos que espere encontrar eficacia- en tumores que expresan HER2 de grado inferior (es decir, IHC de HER2 2+ o 1+) y/o sin amplificación del gen HER2 (es decir, FISH de HER2 negativa), ya a una dosis de 3 mg/kg.

20 Los presentes inventores sorprendentemente descubrieron adicionalmente que los compuestos de CAF que contienen duocarmicina de fórmula (I) o (II) muestran una actividad antitumoral in vivo mejorada en modelos de tumores animales en comparación con T-DM1 (véanse los Ejemplos y Figuras) y trastuzumab cuando se administran a la misma dosis. En particular, se descubrió que la mejora fue superior en modelos de tumores con el grado más
25 bajo de expresión de HER2 (es decir, IHC de HER2 1+).

Normalmente, la actividad antitumoral se evalúa en primer lugar en estirpes celulares de tumores (humanos) in vitro seguido de la evaluación in vivo. La actividad antitumoral de los CAF que pertenecen al ámbito de la presente invención se evalúa ventajosamente en modelos animales, normalmente ratones inmunodeficientes que llevan un xenotrasplante subcutáneo. El xenoinjerto puede ser una estirpe de células tumorales (humana) o un tumor derivado
30 del paciente (primario). Preferentemente, el modelo animal es un modelo de xenoinjerto de tumor derivado del paciente (PDX).

Los tumores humanos en modelos de PDX conservan las características biológicas del tumor original como se evaluó mediante examen microscópico. Los modelos de PDX se usan habitualmente en la actualidad en muchas instituciones académicas y se ofrecen en el mercado por una serie de Organizaciones de Investigación por Contrato (CRO, por sus siglas en inglés), incluyendo Jackson Lab (EE.UU.), Oncotest (Alemania), Molecular Response (EE.UU.), Charles River (EE.UU.), Oncodesign (Francia), XenTech (Francia), Champions Oncology (EE.UU.) y Strt (EE.UU.). Muchos han demostrado la conservación de las características morfológicas e inmunohistoquímicas
40 características del tumor humano original en el xenoinjerto. Además de la estrecha relación con lo que respecta a las características biológicas, los modelos de PDX tienen un muy buen valor predictivo para el resultado clínico terapéutico. En general, se podría afirmar que informes de diferentes fuentes indican una replicación de la respuesta a la terapia en el PDX correcta en al menos un 90 % en comparación con la del paciente, en términos tanto de sensibilidad como de resistencia del tumor a la terapia (página web de Champions Oncology, <http://www.championsoncology.com/translational-oncology-solutions/predictive-value>; *Behring Inst. Mitt.* 74: 343-352; Hidalgo et al., 2011, *Mol. Cancer Ther.* 10:1311-1316).

De acuerdo con la presente invención, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-HER2 puede ser cualquier anticuerpo o fragmento de anticuerpo capaz de unirse a HER2, por ejemplo, un anticuerpo IgG1 que tenga las
50 regiones determinantes de la complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés) de trastuzumab o un anticuerpo que demuestre unión competitiva con trastuzumab. Un anticuerpo preferido es un anticuerpo anti-HER2 monoclonal. Un anticuerpo monoclonal en particular preferido es trastuzumab o un biosimilar del mismo.

Los compuestos de conjugado de anticuerpo-fármaco (CAF) de fórmula (I) y (II) de acuerdo con la presente invención tienen el enlazador-fármaco conjugado con el anticuerpo a través del átomo de S de un resto de cisteína, es decir, son conjugados de anticuerpo-fármaco unidos a cisteína. El resto de cisteína puede ser o bien un resto de cisteína natural que esté presente en la cadena pesada y/o ligera del anticuerpo (Ab, por sus siglas en inglés) y
55 forme enlaces disulfuro entre cadenas o un resto de cisteína que se introduzca en el Ab en una o más posiciones adecuadas en la cadena pesada y/o ligera. La presente invención se refiere en particular a compuestos de CAF en los que el enlazador-fármaco se conjuga a través de enlaces disulfuro intercatenarios de los Ab, más en particular Ab monoclonales (mAb). Los anticuerpos de diferentes clases de anticuerpos contienen diferentes números de enlaces disulfuro intercatenarios. Por ejemplo, los anticuerpos IgG1 normalmente tienen cuatro enlaces disulfuro intercatenarios, los cuatro situados en la región de bisagra y después de la reducción (parcial) de los enlaces disulfuro el enlazador-fármaco se une aleatoriamente a grupos tiol libres.

65

Pueden obtenerse compuestos de fórmula (I) y (II) para su uso de acuerdo con la presente invención de acuerdo con métodos y procedimientos que son bien conocidos para un experto en la materia. La conjugación a través de enlaces disulfuro intercatenarios puede producirse después de la reducción completa o parcial de dichos enlaces disulfuro. Pueden encontrarse métodos adecuados para preparar dichos compuestos en la descripción y ejemplos del documento WO2011/133039A del solicitante. En particular, el Ejemplo 15 del documento WO2011/133039A describe la reducción parcial de trastuzumab para generar 2 grupos tiol libres por mAb y la conjugación con una serie de enlazadores-fármacos a CAF que tienen una RFA promedio de aproximadamente 2. Se entiende fácilmente por los expertos en la materia cómo obtener CAF que tengan una RFA promedio de 1 a 4. Los Ejemplos 7 y 8 del documento WO2005/084390A describen estrategias de reducción parcial, reducción parcial/reoxidación parcial y reducción completa para la carga (parcial) de los anticuerpos con el enlazador-fármaco vcMMAE.

El estado de IHC y FISH del tejido tumoral se determina usando ensayos, procedimientos y equipos conocidos. De acuerdo con la presente invención, la amplificación del gen HER2 puede medirse usando ya sea fluorescencia (FISH) o un ensayo cromogénico (CISH) o cualquier otro ensayo de hibridación in situ. Hay disponibles en el mercado ensayos adecuadas para la determinación del estado de expresión en la membrana de HER2 del tejido tumoral como el HercepTest™ (Dako Denmark). Ensayos adicionales de IHC de HER2 se comercializan por Ventana Medical Systems (PATHWAY anti-HER2/neu), Biogenex Laboratories (InSite™ HER2/neu) y Leica Biosystems (Bond Oracle™ HER2 IHC). Pueden obtenerse ensayos de FISH/CISH de Abbott Molecular (Kit de Sonda de ADN de HER2 PathVysion), Life Technologies (Kit de CISH de HER2 SPOT-Light®), Dako Denmark (Kit de CISH de HER2 pharmDx™), Dako Denmark (Kit de FISH de HER2 pharmDx™) y Ventana Medical Systems (Cóctel de sonda de ADN e ISH dual de ISH de HER2). Una FISH positiva significa una relación de amplificación FISH $\geq 2,0$ (por ejemplo, mediante el uso del kit de ensayo de FISH de HER2 de Dako pharmDx™). Una FISH negativa significa una relación de amplificación FISH $< 2,0$.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (II) para su uso en el tratamiento de pacientes que tienen tumores sólidos humanos que expresan HER2, en particular de tumores sólidos humanos que tienen una IHC de HER2 2+ o 1+ y/o que tienen una FISH de HER2 negativa como se ha descrito en el presente documento anteriormente.

La presente invención se refiere adicionalmente a una combinación de un compuesto de fórmula (I) o (II) con un anticuerpo terapéutico y/o un agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento de tumores sólidos humanos que expresan HER2, en particular del cáncer de vejiga.

En una realización de la presente invención, el anticuerpo terapéutico es pertuzumab, bevacizumab, ramucirumab o trastuzumab y el agente quimioterápico es i) un taxano, en particular docetaxel, paclitaxel, nab-paclitaxel o cabazitaxel, ii) un inhibidor mitótico, en particular eribulina, vinorelbina o vinblastina, iii) un agente que daña el ADN, en particular 5-fluoro-uracilo, capecitabina, gemcitabina, temozolomida, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida o ifosfamida, iv) un antifolato, en particular pemetrexed o metotrexato, v) una antraciclina, en particular mitoxantrona, doxorubicina, doxorubicina liposómica, epirubicina, daunorrubicina o valrubicina, más en particular doxorubicina, vi) un inhibidor de mTOR (diana de mamífero de la rapamicina), en particular temsirolimus o everolimus, vii) un inhibidor de la topoisomerasa, en particular irinotecán o topotecán, viii) un inhibidor de tirosina cinasa, en particular gefitinib, erlotinib, pazopanib, crizotinib, lapatinib o afatinib, ix) un agente modulador del receptor de andrógenos, en particular enzalutamida o abiraterona, x) una hormona esteroidea, en particular prednisona, xi) un agente terapéutico hormonal, en particular tamoxifeno, xii) un agente inhibidor de la aromatasa o modificador de esteroides, en particular anastrozol, letrozol, fulvestrant o exemestano o xiii) un inhibidor de PARP, en particular olaparib. El experto en la materia no tendrá dificultad en la selección de terapias de combinación adecuadas para su uso en el tratamiento de tumores sólidos humanos que expresen HER2.

En otra realización de la presente invención, el anticuerpo terapéutico es pertuzumab y el agente quimioterápico es un taxano, en particular docetaxel o paclitaxel o una antraciclina, en particular doxorubicina, epirubicina, daunorrubicina o valrubicina, más en particular doxorubicina.

La presente invención se refiere adicionalmente a una combinación de un compuesto de fórmula (I) o (II) con otro CAF, tal como, por ejemplo, T-DM1, para su uso en el tratamiento de tumores sólidos humanos que expresan HER2.

La presente invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) una combinación con un anticuerpo terapéutico y/o un agente quimioterápico del mismo como se ha descrito en el presente documento anteriormente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones farmacéuticas típicas de proteínas terapéuticas tales como anticuerpos monoclonales y conjugados (monoclonales) de anticuerpo-fármaco toman la forma de polvos o tortas liofilizados, que requieren la disolución (acuosa) (es decir, la reconstitución) antes de la infusión intravenosa, o soluciones congeladas (acuosas), que requieren la descongelación antes de su uso. En particular, de acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica se proporciona en forma de una torta liofilizada.

65

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la inclusión en la composición farmacéutica (antes de la liofilización) de acuerdo con la presente invención incluyen soluciones tampón (por ejemplo, sales que contienen citrato, histidina o succinato en agua), lio-protectores (por ejemplo, sacarosa, trehalosa), modificadores de la tonicidad (por ejemplo, cloruro de sodio), tensioactivos (por ejemplo, polisorbato) y agentes de carga (por ejemplo, manitol, glicina). Los excipientes utilizados para formulaciones de proteínas liofilizadas se seleccionan por su capacidad para prevenir la desnaturalización de la proteína durante el proceso de liofilización, así como durante el almacenamiento.

La formulación de múltiples dosis en forma de polvo liofilizado estéril de Herceptin™ contiene 440 mg de trastuzumab, 400 mg de dihidrato de α,α -trehalosa, 9,9 mg de HCl de L-histidina, 6,4 mg de L-histidina y 1,8 mg de polisorbato 20, USP. La reconstitución con 20 ml de agua para inyección bacteriostática o estéril (APIB o APIS) produce una solución de múltiples dosis que contiene 21 mg/ml trastuzumab a un pH de aproximadamente 6. La formulación de un solo uso de polvo liofilizado estéril de Kadcyla™ contiene, tras la reconstitución, 20 mg/ml de ado-trastuzumab emtansina, polisorbato 20 al 0,02 % p/v, succinato de sodio 10 mM y sacarosa al 6 % p/v, con un pH de 5,0.

Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o (II) para su uso de acuerdo con la presente invención está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal, en particular en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg, más en particular en el intervalo de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Este último intervalo corresponde aproximadamente a una dosis plana en el intervalo de 20 a 800 mg del compuesto de CAF. El compuesto de la presente invención se administra semanalmente, quincenalmente, cada tres semanas o mensualmente, por ejemplo, semanalmente durante las primeras 12 semanas y después cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad. Pueden usarse regímenes de tratamiento alternativos dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, el compuesto que se administra y otros factores de este tipo que considerase apropiados el médico especialista.

Ejemplos

Ensayo de amplificación del gen HER2 de PDX

La amplificación del gen HER2 se determinó mediante hibridación in situ (ISH, por sus siglas en inglés) en muestras de tejido de cáncer de mama humano fijadas con formol y embebidas en parafina, usando ensayos aprobados por la FDA de Ventana Medical Systems (Cóctel de sonda de ADN e ISH dual de ISH de HER2 INFORM) o Abbott Molecular (kit de zona de sonda de ADN de HER2 PathVysion). Los protocolos utilizados fueron como los detallados por los proveedores de los ensayos.

Tinción de IHC de HER2 en PDX

Se prepararon secciones de tejido de muestras de xenoinjerto de tumor embebidas en parafina y fijadas con formol. Se unió HER2 mediante el uso de un Ab adecuado, por ejemplo, un anticuerpo anti-HER2 (DAKO N.º de Cat. A0485) humano de conejo policlonal y se detectó mediante un Ab secundario adecuado, por ejemplo, anti-IgG de conejo de cabra biotinilado (JacksonImmuno research, N.º de Cat 111-065-04) y un kit ABC Biozol (N.º de Cat VEC-PK-4000). La tinción se evaluó semicuantitativamente en un microscopio adecuado, por ejemplo, usando un microscopio Zeiss Axiovert 35. La tinción se interpretó como inmunorreactividad, basándose en el número de células tumorales teñidas, así como en la integridad y la intensidad de la tinción de la membrana.

0: < 10 % de las células tumorales presenta tinción membranosa.

1: > 10 % de las células tumorales presenta tinción membranosa, pero tinción incompleta de la superficie.

2: > 10 % de las células tumorales presenta tinción membranosa débil o moderada distribuida por toda la superficie.

3: > 30 % de las células tumorales presenta una fuerte tinción membranosa distribuida por toda la superficie.

Se incluyeron preparaciones de tumor de control conocido HER2 positivo (IHC 3+) y HER2 negativo (IHC 0) en cada procedimiento de tinción de HER2.

Estudios en animales de xenoinjerto derivado de PDX y estirpe celular

Todos los estudios con animales fueron aprobados por comités locales de ética animal y se realizaron de acuerdo con las directrices éticas locales de experimentación en animales. Se usaron ratones hembra un/nu inmunodeficientes (de 4-6 semanas de edad) o ratones SCID de un criador profesional de animales como Harlan o Charles River y se realizó la asignación aleatoriamente de acuerdo con los protocolos detallados de los respectivos CRO, como se describe, por ejemplo, por Fiebig et al. en *Cancer Genomics & Proteomics* 4: 197-210, 1997.

Todos los estudios en PDX de mama y gástrico se realizaron sometiendo a ensayo SYD985 comparativamente frente a T-DM1, puesto que este último CAF se aprobó para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama

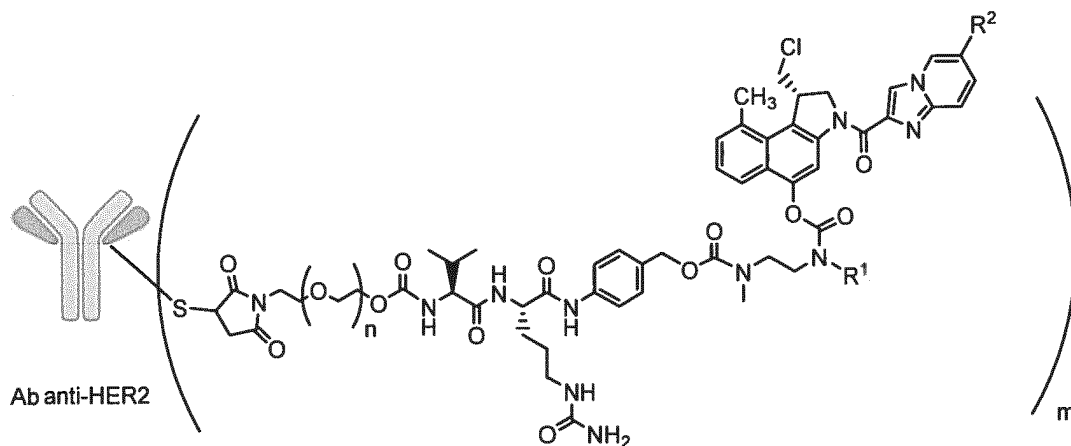
metastásico positivo para HER2 y actualmente se está persiguiendo la aprobación de T-DM1 para el cáncer gástrico positivo para HER2. Se realizaron estudios en otras indicaciones (vejiga y ovario) usando solamente SYD985, puesto que T-DM1 no es un fármaco aprobado en dichas indicaciones. Los ratones se trataron con vehículo, SYD985 3 mg/kg o T-DM1 3 mg/kg en todos los modelos de PDX de mama (Figuras 1-6) y con vehículo, SYD985 10 mg/kg o T-DM1 10 mg/kg en todos los modelos de PDX gástricos (Figuras 7-10). Los ratones se trataron con vehículo o SYD985 10 mg/kg en el modelo de PDX de vejiga (Figura 11) y con vehículo o SYD983 15 mg/kg en el modelo de xenoinjerto de ovario derivado de estirpe celular (Figura 12). Todos los tratamientos se realizaron en el día 0 mediante una única dosis, inyección intravenosa en la vena de la cola. Los datos, representados como volumen tumoral medio \pm DT, consisten en 6-8 animales por grupo experimental. Se midieron el peso corporal y el tamaño tumoral dos veces por semana. El volumen tumoral se determinó mediante una medición bidimensional con calibradores. Los criterios de terminación incluían, entre otros, un volumen tumoral $> 2000 \text{ mm}^3$ o una pérdida de peso corporal $> 30 \%$. El tamaño tumoral de los animales individuales se procesó usando GraphPad Prism. Los resultados se muestran en las Figuras 1 a 12.

15 Estudio clínico en seres humanos en primer lugar

Se está realizando un estudio de fase I en seres humanos en primer lugar de dos partes (con cohortes expandidas) con el conjugado de anticuerpo-fármaco SYD985 (trastuzumab vc-seco-DUBA) para evaluar la seguridad, la farmacocinética y la eficacia en pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos (es decir, NCT02277717). La parte I es la parte de aumento a escala de la dosis en la que se proporciona una dosis baja de SYD985 a tres pacientes con cáncer (mujeres u hombres que tienen tumores sólidos de cualquier origen). Si se tolera bien, se proporcionará una dosis mayor de SYD985 a otros tres pacientes con cáncer. Esto continuará hasta que ya no sea seguro aumentar la dosis adicionalmente. En la parte II del estudio, varios grupos de pacientes con un tipo específico de cáncer (incluyendo tumores de mama y gástricos) recibirán la dosis de SYD985 seleccionada para su desarrollo adicional. Todos los pacientes de ambas partes del estudio (se estima que se inscribirán un total de 76 pacientes) recibirán infusiones de SYD985 (intravenosas) cada tres semanas hasta la progresión del cáncer o que se desarrolle una toxicidad inaceptable.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

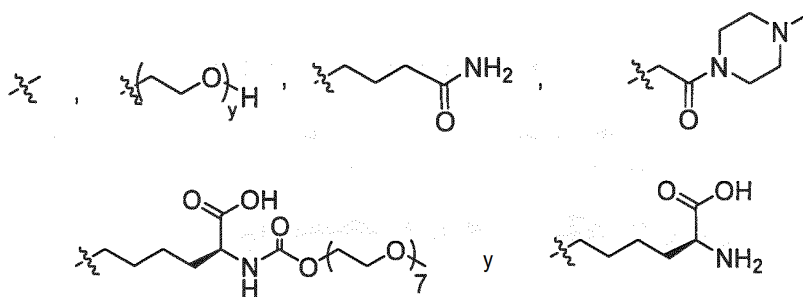


5

en la que

Ab anti-HER2 es un anticuerpo anti-HER2 o un fragmento de anticuerpo,
 n es 0-3,
 m representa una RFA promedio de 1 a 4,
 R¹ se selecciona entre

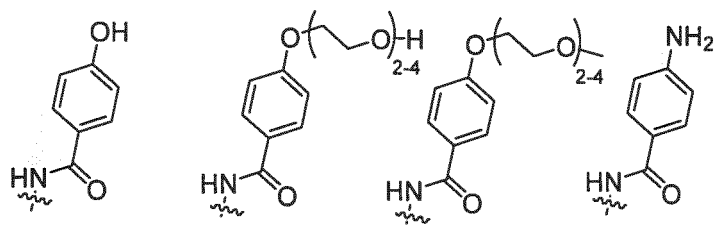
10



15

y es 1-16, y
 R² se selecciona entre

20



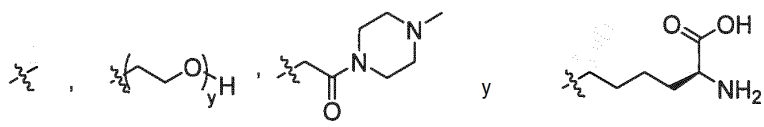
para su uso en el tratamiento de tumores sólidos humanos que expresan HER2, en donde el tumor sólido humano que expresa HER2 es el cáncer de vejiga.

25

2. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

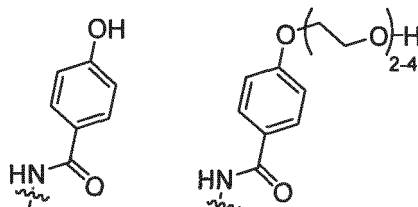
Ab anti-HER2 es un anticuerpo anti-HER2 o un fragmento de anticuerpo,
 n es 0-1,
 m representa una RFA promedio de 1 a 4,
 R¹ se selecciona entre

30

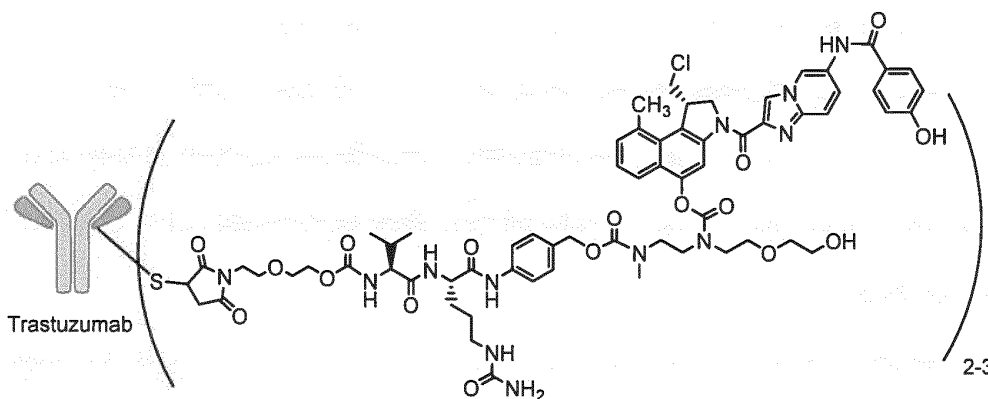


y es 1-16, y
R² se selecciona entre

5



3. Un compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 de fórmula (II)



10

4. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 de fórmula (II) que tiene una RFA promedio de 2,6 a 2,9.

15 5. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el cáncer de vejiga es IHC de HER2 2+ o 1+.

20 6. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el cáncer de vejiga es FISH de HER2 negativa.

7. Una combinación de un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 con un anticuerpo terapéutico y/o un agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga.

25 8. Una combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el anticuerpo terapéutico es pertuzumab y el agente quimioterápico es un taxano o una antraciclina.

30 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una combinación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 en forma de un polvo liofilizado o una solución congelada.

Figura 1. PDX MAXF 1162

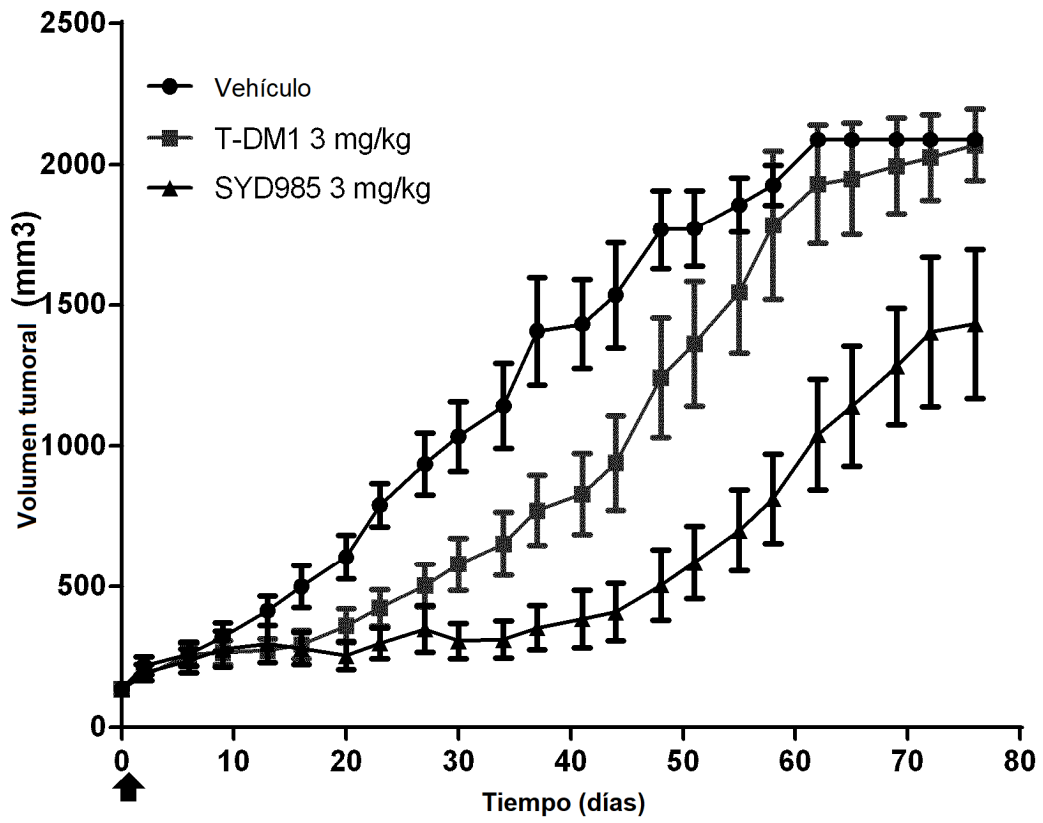


Figura 2. PDX HBCx-34

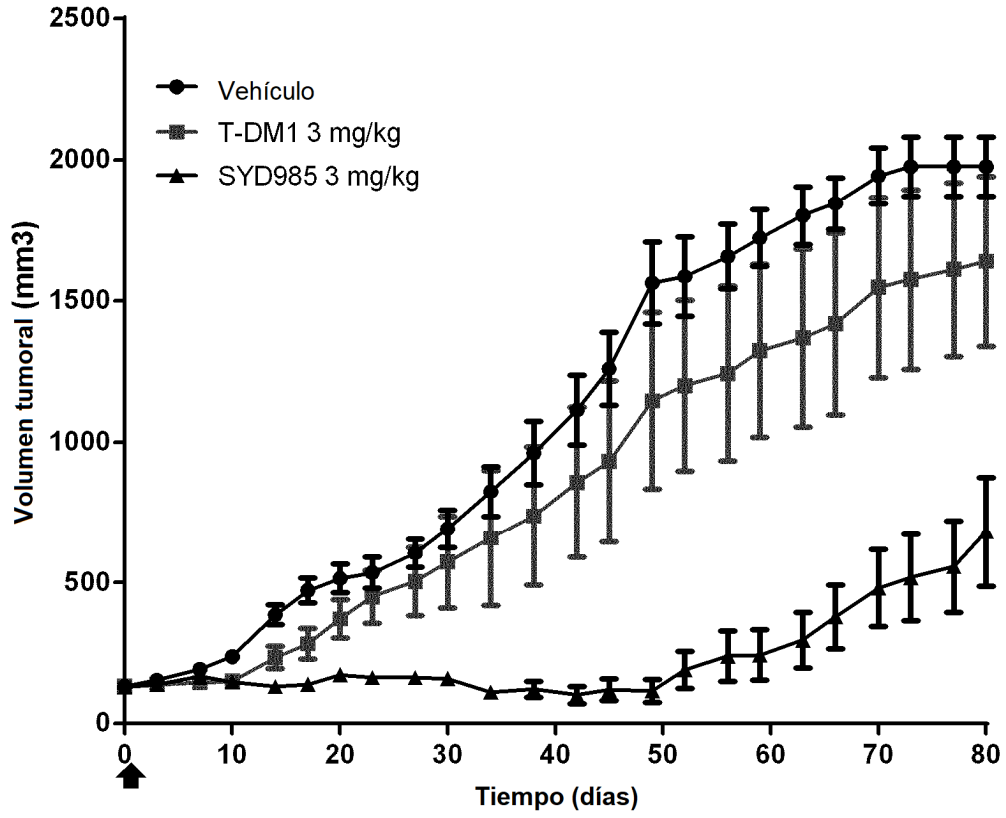


Figura 3. PDX MAXF 449

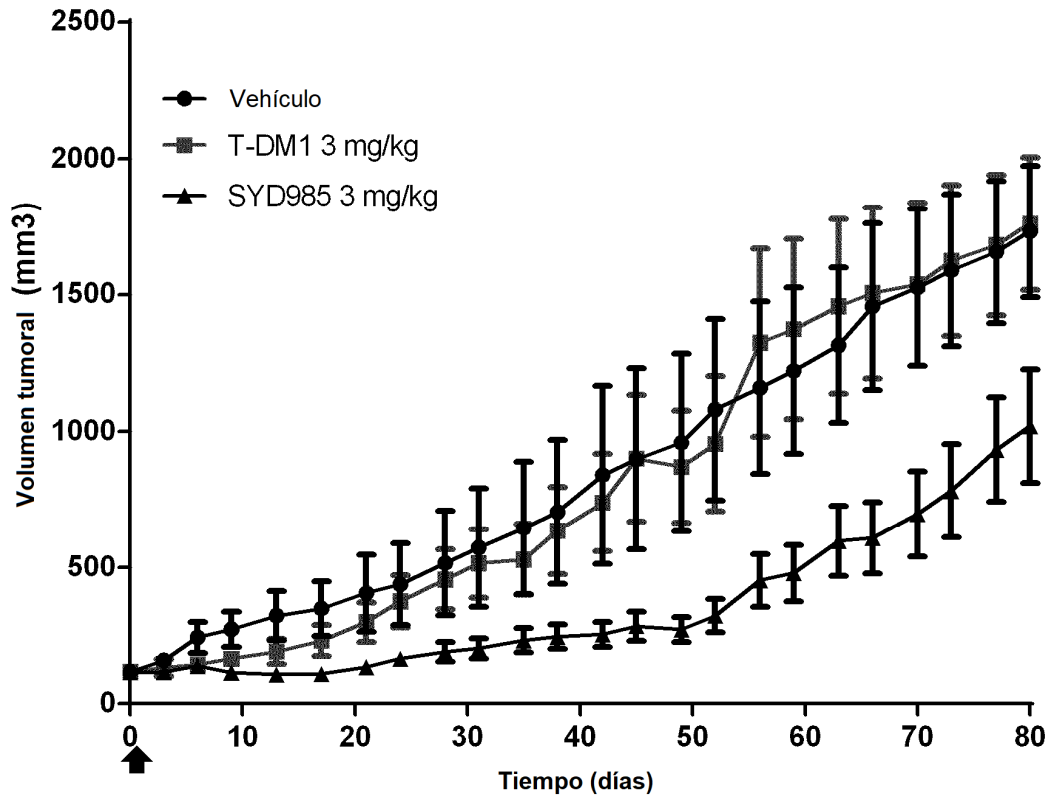


Figura 4. PDX HBCx-10

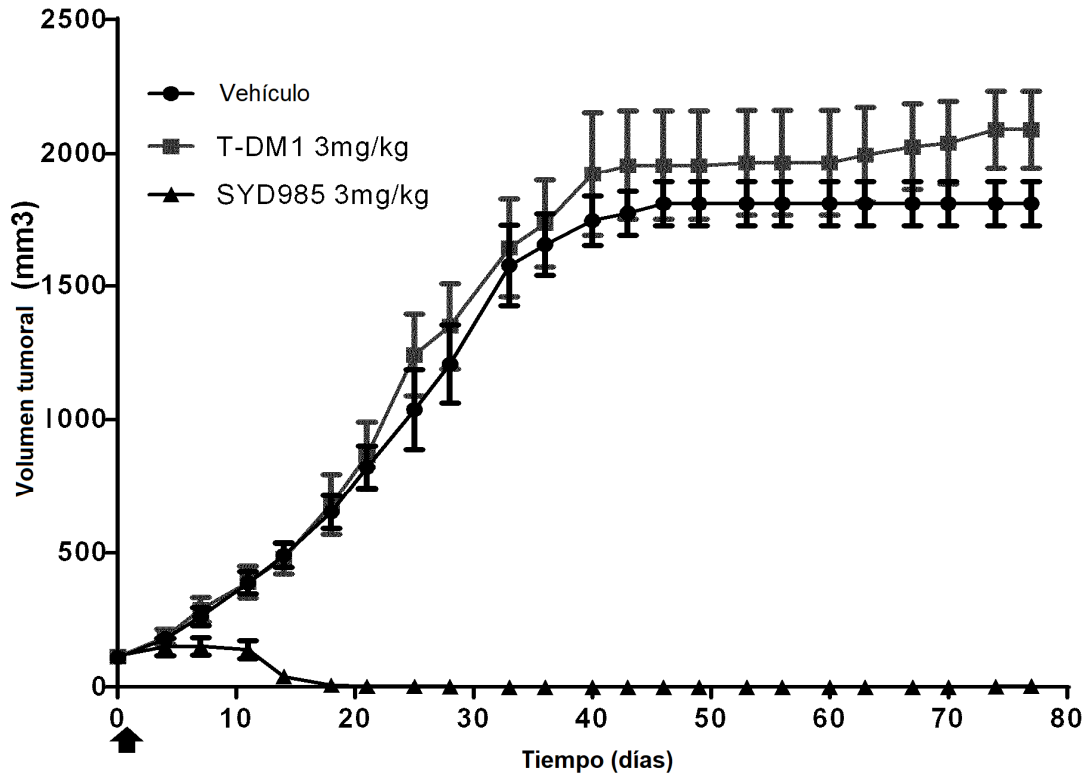


Figura 5. PDX MAXF-MX1

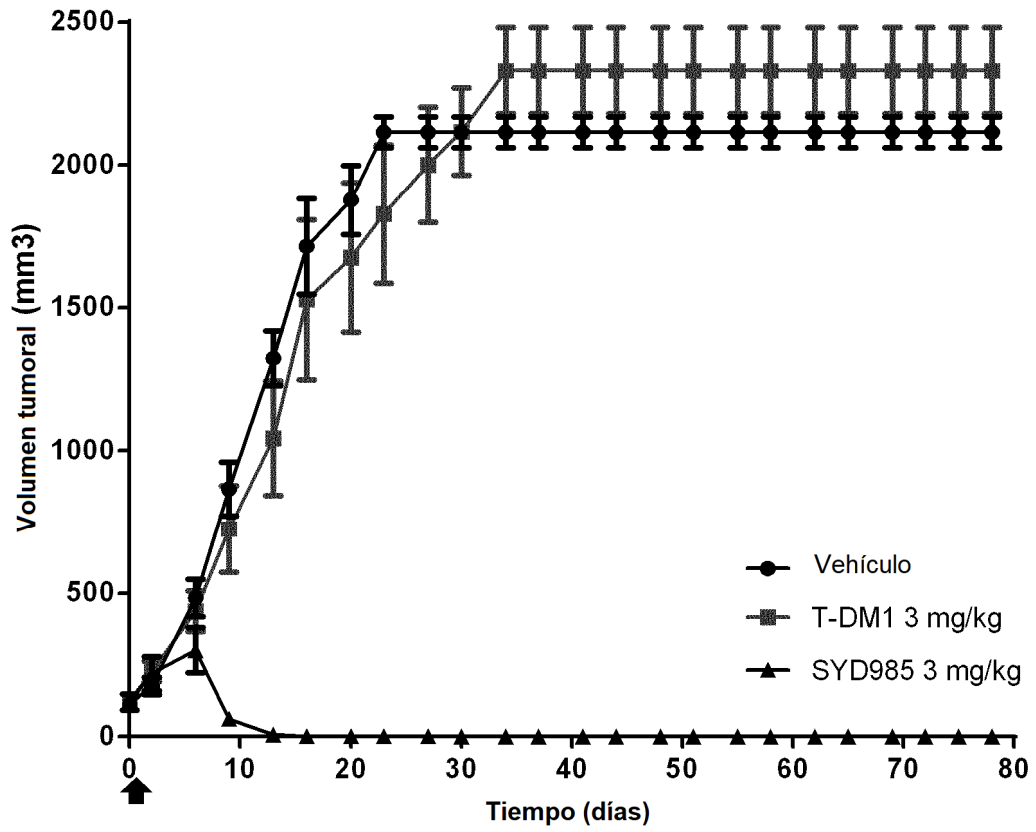


Figura 6. PDX ST313

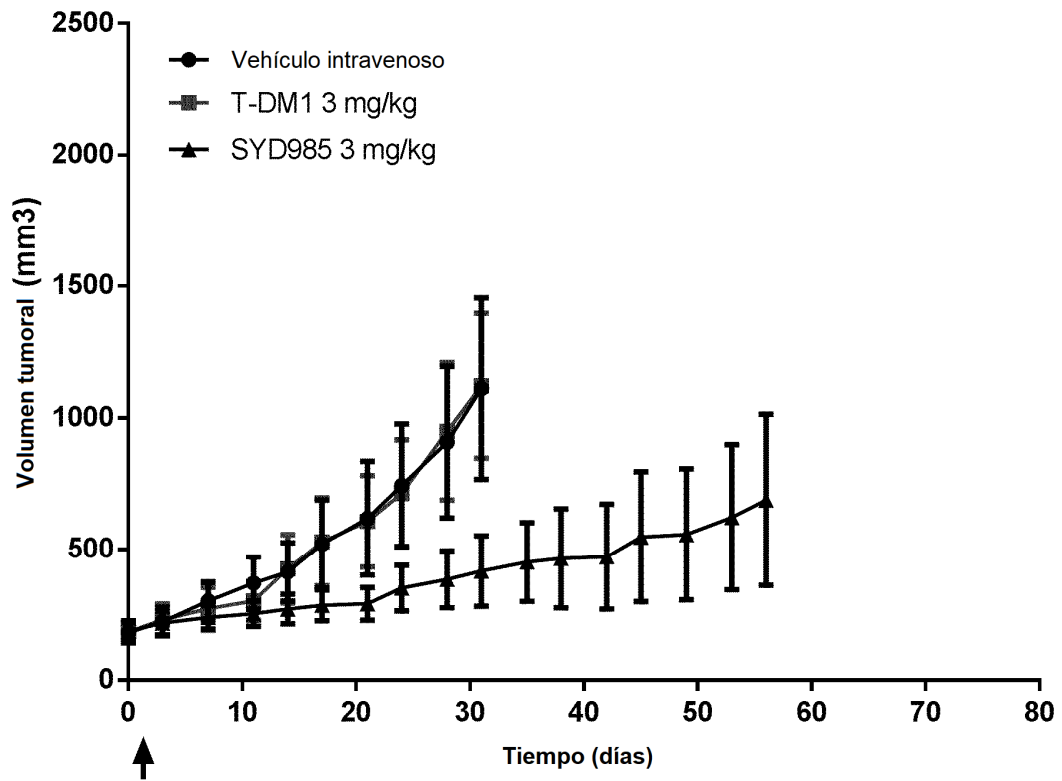


Figura 7. PDX GXA3057

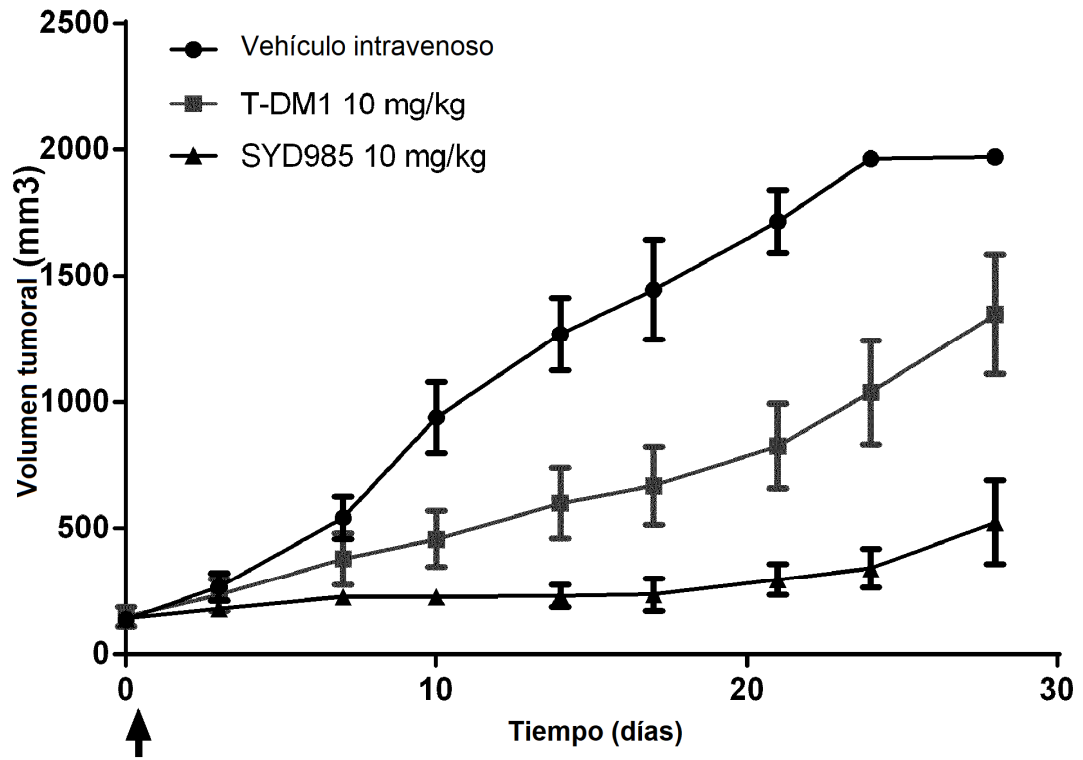


Figura 8. PDX GXA3067

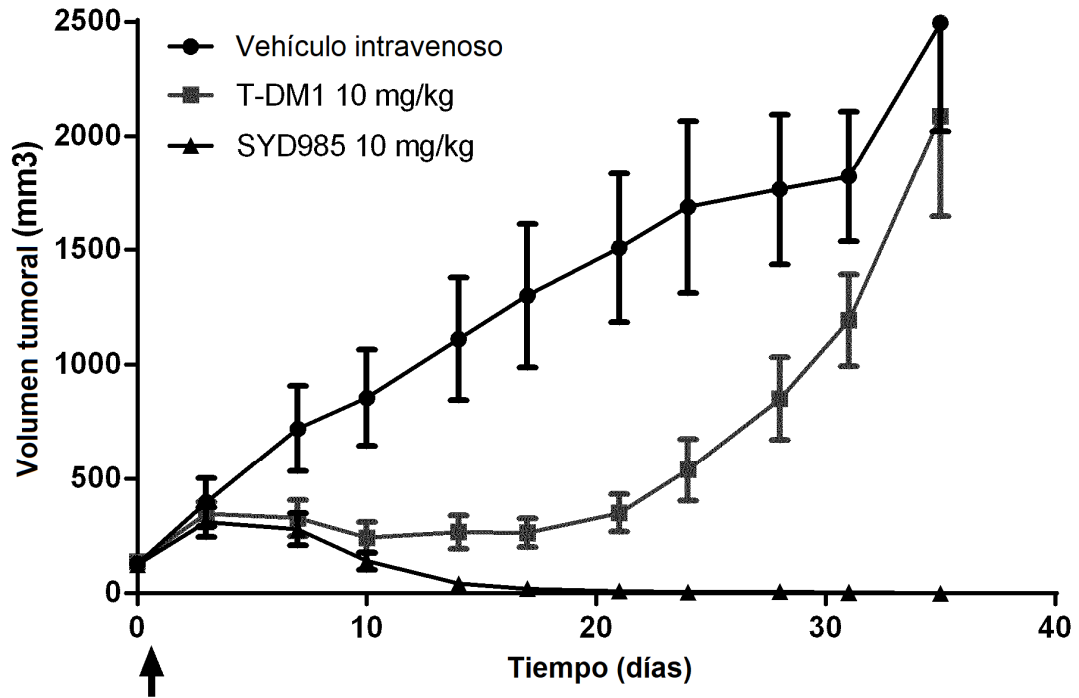


Figura 9. PDX GX3054

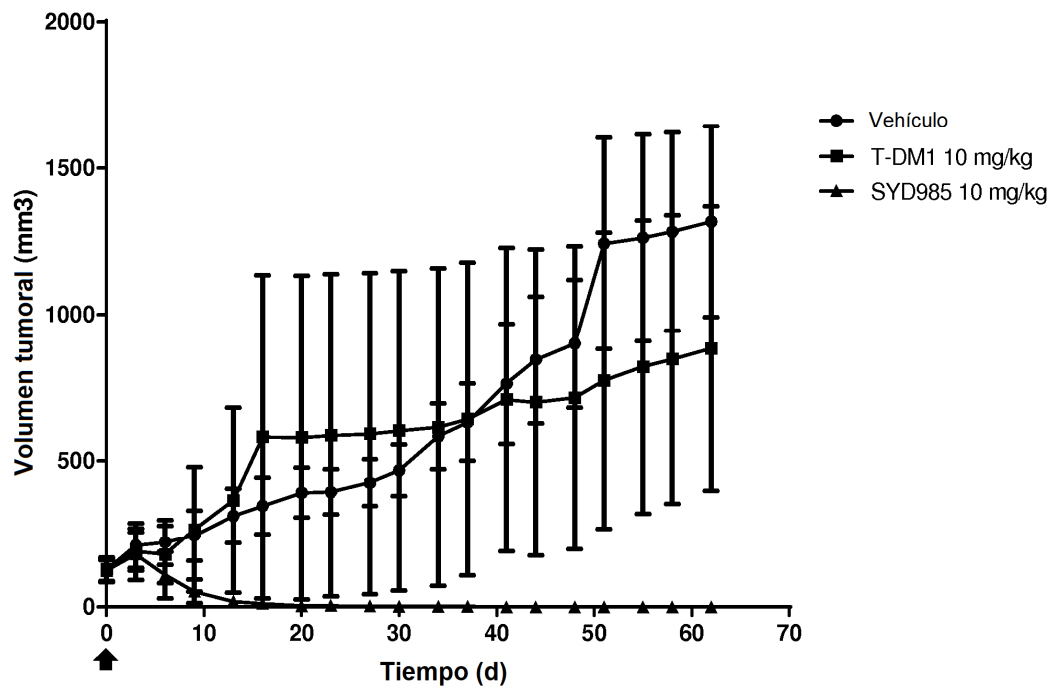


Figura 10. PDX GXA3038

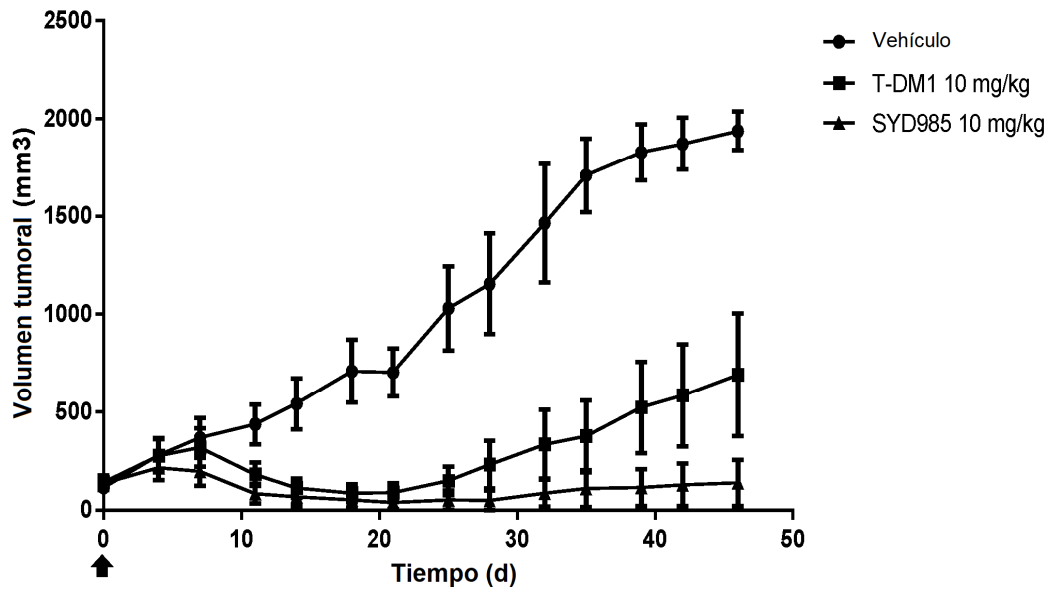


Figura 11. PDX BXF439

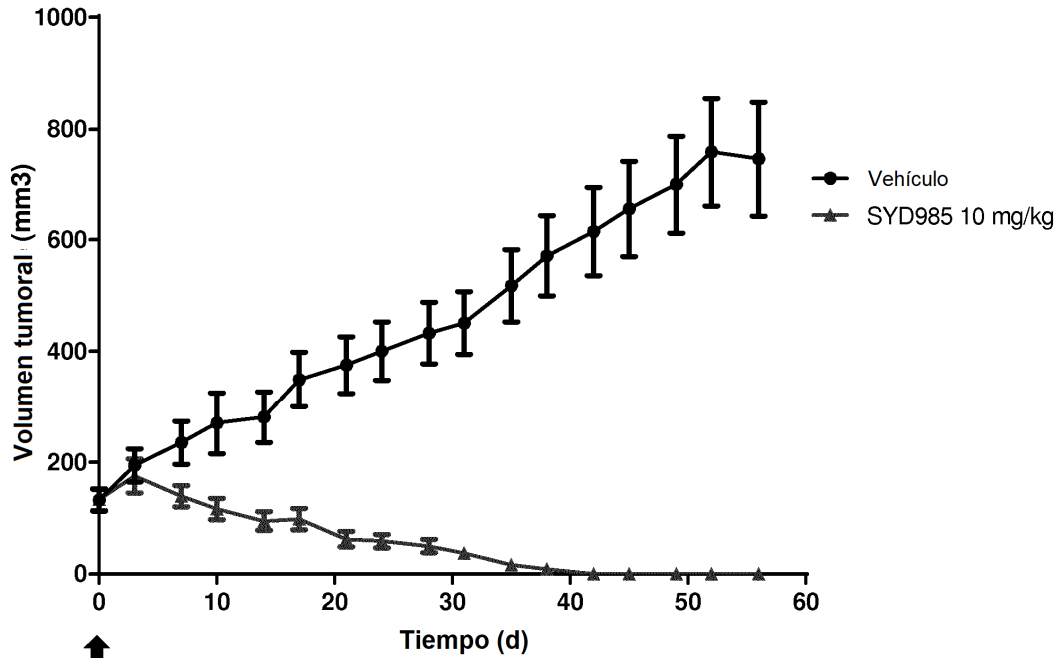


Figura 12. Xenoinjerto derivado de la estirpe celular SKOV3

