(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 683 347**

(51) Int. CI.:

A61K 39/395 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.02.2012 PCT/EP2012/000548**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012 WO12107211**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2012 E 12702990 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2672994**

(54) Título: **Anticuerpo anti-integrina alfa-v para el tratamiento de cáncer de próstata**

(30) Prioridad:

11.02.2011 EP 11001135

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.09.2018

(73) Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

(72) Inventor/es:

HOFFMANN, AXEL;
LANNERT, HEINRICH;
BRISCHWEIN, KLAUS;
PIPP, FREDERIC CHRISTIAN;
REINDL, JÜRGEN;
GROLL, KARIN;
ZUEHLSDORF, MICHAEL;
PFAFF, OTMAR;
RAAB, SABINE;
DAU, ULRIKE y
DESTENAVES, BENOIT

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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

Anticuerpo anti-integrina alfa-v para el tratamiento de cáncer de próstata

Campo de la invención

La invención se refiere al tratamiento del cáncer de próstata por medio del anticuerpo anti-integrina av DI17E6, como se especifica en las reivindicaciones. Además, se desvela la administración de un anticuerpo anti-integrina alfa-v (receptor) a pacientes que padecen cáncer de próstata, especialmente cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) sin o después de quimioterapia, opcionalmente acompañado de metástasis a los ganglios linfáticos y tejido óseo (CPRCm).

Antecedentes de la invención

El cáncer de próstata es el cáncer más frecuente, aparte del cáncer de piel en los EE.UU., y es la segunda causa más común de muertes por cáncer masculino.

El cáncer de próstata se clasifica en cuatro etapas: El cáncer de próstata de etapa I se encuentra en la próstata solo y no puede ser sentido durante un tacto rectal ni es visible por obtención de imágenes. En el cáncer de próstata de etapa II, el tumor ha crecido dentro de la próstata, pero no se ha extendido más allá de ella, mientras que en el cáncer de próstata de etapa III, el cáncer se ha diseminado fuera de la próstata, pero a un grado mínimo solo. Frecuentemente, el cáncer de próstata en la etapa III se habrá diseminado solo a los tejidos cercanos, tales como las vesículas seminales. Finalmente, en la etapa IV, el cáncer se ha diseminado fuera de la próstata a otros tejidos, tales como los ganglios linfáticos, huesos, hígado, y/o pulmones o cerebro.

El espectro de cánceres de próstata que están progresando a pesar de niveles de castración de testosterona incluye tumores que han mostrado grados y duraciones variables de respuesta al tratamiento hormonal primario, y manifestaciones clínicas que abarcan de un antígeno prostático específico (PSA) creciente solo, un PSA creciente con diseminación ósea y/o a tejido blando, o un patrón de enfermedad predominantemente visceral.

El tratamiento actualmente autorizado del cáncer de próstata incluye castración quirúrgica, castración química, o una combinación de castración quirúrgica y química. La extirpación de los testículos, el órgano primario productor de testosterona, reduce los niveles de andrógenos circulantes a menos del 5 % de los niveles normales. Esta reducción en los niveles de andrógenos inhibe el crecimiento tumoral de la próstata. Aunque los efectos antitumorales de la castración quirúrgica son directos, los efectos antitumorales pueden ser temporales. La castración quirúrgica frecuentemente conduce a selección clónica de células de tumor de próstata independientes de andrógenos. Esto produce el recrecimiento del tumor de próstata en una forma que prolifera sin testosterona o estimulación con DHT. La castración química (también llamada castración médica) es frecuentemente sustituida por la castración quirúrgica, como tratamiento inicial. A pesar de su alta prevalencia, las opciones de tratamiento para los hombres que tienen cáncer de próstata siguen siendo relativamente limitadas y normalmente dependen de la etapa del cáncer.

Las opciones de tratamiento incluyen tratamientos quirúrgicos tales como prostatectomía radical, en la que la próstata es completamente extirpada, y radiación, aplicada a través de un haz externo que dirige la dosis a la próstata desde fuera del cuerpo o mediante semillas radiactivas de baja dosis que se implantan dentro de la próstata para destruir células cancerosas localmente. La terapia hormonal antiandrogénica también se usa en el tratamiento del cáncer de próstata, tanto sola como conjuntamente con cirugía o radiación. La terapia hormonal normalmente tiene como objetivo bloquear que la pituitaria produzca hormonas que estimulan la producción de testosterona por el uso de castración o administración de análogos hormonales y requiere que los pacientes se pongan inyecciones de estos análogos hormonales durante periodos largos. Finalmente, se han usado enfoques quimioterapéuticos para tratar cáncer de próstata avanzado, normalmente como un último recurso cuando han fracasado otros enfoques. Desde hace un par de años, se estableció la combinación de docetaxel y prednisona como el nuevo tratamiento de referencia para pacientes que han progresado a privación androgénica.

Ninguno de los tratamientos descritos anteriormente es curativo y el cáncer de próstata que es dependiente de andrógenos al principio, frecuentemente progresará a pesar de las terapias quirúrgicas y basadas en hormonas, y llegará a ser resistente con el tiempo, conduciendo a un tipo de cáncer que se llama "cáncer resistente a hormonas" o "cáncer resistente a la castración" (CPRC).

Las manifestaciones de enfermedades clínicas de CPRC están comúnmente relacionadas con metástasis óseas y pueden incluir dolor, fracturas patológicas y compresión de la médula espinal, pudiendo asociarse las reapariciones locales a molestia pélvica, disfunción renal debida a compresión ureteral, obstrucción infravesical y disfunción sexual. Además, mientras que el cáncer de huesos es el resultado predominante de CPRC, los pacientes pueden desarrollar metástasis a tejidos bandos (ganglio(s) linfático(s)) y metástasis viscerales en hígado, pulmón, cerebro y

otros órganos. Los pacientes con CPRC son mínimamente sensibles a la quimioterapia y la mayoría de los pacientes mueren debido a cáncer de próstata progresivo en el plazo de 20 meses desde el inicio del tratamiento. Se usan comúnmente bisfosfonatos en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración que tienen metástasis óseas.

Se ha mostrado que los tumores de próstata siguen estando latentes y son clínicamente indetectables hasta que empiezan a secretar factores angiogénicos y regulan por disminución la expresión de inhibidores angiogénicos. En general, puede establecerse que la angiogénesis es crítica para la génesis de tumores de próstata. Por tanto, no fue completamente sorprendente que los agentes antiangiogénicos inhibieran el crecimiento de células de cáncer de próstata.

En el cáncer de próstata, las células tumorales expresan un repertorio de integrinas anormal y están rodeadas por una matriz extracelular (ECM) notablemente aberrante. Estos cambios tienen profundas consecuencias, dada la capacidad de cada integrina para funciones de células específicas regulares. La expresión de subunidades β3 y β1 activa vías de señalización específicas y soporta funciones de células cancerosas distintas. β3 es únicamente requerida en células cancerosas para aumentar los niveles de cdc2, además de la actividad de cinasas cdc2. Estos efectos son específicos para β3 y no se observan para β6. Se ha descrito la regulación por incremento de las variantes de integrina β3 y β6. Zheng et al. (Cancer Research 1999; 59, 1655-1664) usaron células de cáncer de próstata humanas aisladas de dieciséis especímenes quirúrgicos para mostrar que estas células expresan αvβ3, pero no las células epiteliales de la próstata normales. Similarmente, se encontró que αvβ6 se expresaba en adenocarcinoma (Li et al.; Molecular and Cellular Biology 2007; 27, 4444).

Es probable que el uso de inhibidores de la integrina afecte tanto la supervivencia de células cancerosas como la angiogénesis, ya que las integrinas son expresadas por células tumorales, además de por células endoteliales. Aunque es difícil de discriminar entre un efecto sobre el crecimiento tumoral y un efecto sobre la angiogénesis, puede predecirse una respuesta máxima de estos inhibidores cuando la integrina elegida como diana es expresada por tanto células tumores como endoteliales.

El hueso es el sitio metastásico más frecuente para el cáncer de próstata. Bisanz et al. (Molecular Therapy 2005; 12, 634-643) ilustran una función positiva para integrinas alfa-v sobre la supervivencia del tumor de próstata en el hueso. El análisis de xenoinjertos de hueso de cáncer de próstata humano muestra que la administración intratumoral de ARNip de alfa-v humano encapsulado en liposomas inhibe significativamente el crecimiento de tumores PC3 en el hueso y aumenta la apoptosis de células de tumor de próstata. Estudios adicionales (McCabe et al., Oncogene 2007; 26, 6238-6243) demuestran que la activación de integrinas αvβ3 sobre células tumorales es esencial para el reconocimiento de proteínas de la matriz específicas de hueso clave. Estos datos sugieren que la integrina αvβ3 modula el crecimiento de cáncer de próstata en metástasis a distancia.

Como las integrinas median en las interacciones entre células tumorales y el microentorno del hueso y facilitan el crecimiento en hueso, una posible aplicación del uso de inhibidores de la integrina es prevenir lesiones al hueso por cáncer de próstata. Estas lesiones son *osteoblásticas y/u osteolíticas* y se detectan frecuentemente en pacientes con cáncer de próstata (más del 80 % de los pacientes con cáncer de próstata tienen metástasis óseas establecidas en la autopsia).

Un estudio reciente ha mostrado que la integrina αvβ3 promueve el aumento de hueso mediado por células de cáncer de próstata que metastatizan al hueso e indican a αvβ3 como una posible diana terapéutica para bloquear las lesiones osteoblásticas por cáncer de próstata. El análisis inmunohistoquímico ha demostrado la presencia de integrina αv en una gran proporción de muestras de tejidos de cáncer de próstata humano.

Estos y otros resultados sugieren que los agentes anti-integrina pueden tener tanto actividad antitumoral directa como indirecta. Pero solo hay algunos ensayos clínicos que informan que los inhibidores de integrina de péptido o no péptido son agentes eficaces en la terapia de cáncer de próstata.

La información de estudio referente al Estudio NCT00958477 en ClinicalTrials.gov (a fecha de 20 de diciembre de 2010) describe el diseño de un estudio de etiqueta abierta de fase I para investigar la seguridad, tolerabilidad, PC y FD de EMD 525797 después de la dosis única y repetida a diferentes niveles de dosis en sujetos con cáncer de próstata resistente a hormonas con metástasis óseas y enfermedad progresiva tras CTX previo. Dichos diferentes niveles de dosis son: 250 mg IV en la semana 1, semana 3 y semana 5; 500 mg IV en la semana 1, semana 3 y semana 5; 1000 mg IV en la semana 1, semana 3 y semana 5; y 1500 mg IV en la semana 1, semana 3 y semana 5.

Por tanto, existe una necesidad de proporcionar un potente agente anti-integrina para su uso en la terapia del cáncer de próstata, especialmente cáncer de próstata resistente a la castración que desarrolla metástasis óseas.

Sumario de la invención

Se desvela que el conocido anticuerpo monoclonal anti-alfa v DI-17E6 (también designado en el presente documento EMR62242 o EMD 525797) puede ser altamente eficaz en (i) un ámbito clínico basado en monoterapia y (ii) en un ámbito clínico combinatorio junto con agentes hormonales y/o agentes quimioterapéuticos y/o inhibidores de tirosina cinasas u otros inhibidores de la angiogénesis en el tratamiento de cáncer de próstata.

En un primer aspecto, se mostró en ensayos clínicos que el conocido anticuerpo monoclonal anti-alfa-v híbrido específicamente manipulado DI17E6 era bien tolerado en pacientes con tumor de próstata sin efectos secundarios significativos a dosis de al menos 500 mg de mAb cada dos semanas administrado por infusión durante un periodo de tratamiento de al menos cuatro meses (Figura 3, Tabla 3).

En un segundo aspecto, se mostró que administrar DI17E6 con dosis de al menos 500 mg cada dos semanas es eficaz en el tratamiento de cáncer de próstata, preferentemente cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). Como resultado, el número de células tumorales circulantes (CTC) derivadas de la próstata en la sangre de estos pacientes puede ser significativamente reducido dentro del periodo de tratamiento, sobre todo si este número fue originalmente (al principio del tratamiento) muy alto (Figura 1).

En un tercer aspecto, se mostró que el valor de antígeno prostático específico (PSA) puede ser significativamente reducido en pacientes con CPRC. El efecto depende de la duración del tratamiento y el estado de enfermedad del paciente. En general, después de cinco o más meses de tratamiento, puede obtenerse un valor de PSA, que se corresponde en casos menos agresivos con valores de PSA de varones sanos, en otros casos más graves, donde el valor de PSA fue espectacularmente alto al principio del tratamiento con anticuerpos, el valor de PSA después del tratamiento puede reducirse más de 10 veces (Figuras 4, 5).

En un cuarto aspecto, pudo demostrarse que por la administración de DI17E6 en una dosis de al menos 500 mg cada dos semanas la afección metastásica de hueso y ganglios linfáticos puede ser significativamente reducida.

En un aspecto adicional, pudo mostrarse que DI17E6 revela una respuesta dependiente de la dosis en pacientes con cáncer de próstata, preferentemente pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), con eficacia creciente a dosis más altas, en el que una dosis de aproximadamente 500 mg y más alta cada dos semanas es eficaz, mientras que una dosis de aproximadamente 250 mg de DI17E6 o menos no es eficaz en cáncer de próstata, preferentemente pacientes con CPRC (Figura 3, 5).

Así, la presente invención se refiere al anticuerpo anti-integrina av DI17E6 para su uso en el tratamiento de pacientes con tumor de próstata que padecen cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), en el que el tratamiento comprende la administración de al menos 500 mg de DI17E6 cada dos semanas por infusión durante un periodo de tratamiento de al menos cuatro meses.

Se prefiere según la invención el anticuerpo anti-integrina av para su uso en el tratamiento de pacientes con tumor de próstata que padecen cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) como se ha descrito anteriormente, que comprende administrar el anticuerpo anti-integrina av DI17E6 en una dosis de 500 - 1000 mg cada dos semanas.

Se prefiere según la invención el anticuerpo anti-integrina av DI17E6 para su uso en el tratamiento de pacientes con tumor de próstata que padecen cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), en el que el tratamiento comprende la administración de al menos 500 mg de DI17E6 cada dos semanas por infusión durante un periodo de tratamiento de al menos cuatro meses, y en el que el valor de antígeno prostático específico (PSA) puede ser significativamente reducido después de cinco meses de dicho tratamiento. Preferentemente, el anticuerpo anti-integrina av DI17E6 se administra en una dosis de 500 - 1000 mg cada dos semanas.

Se prefiere según la invención el anticuerpo anti-integrina av para su uso en el tratamiento de pacientes con tumor de próstata que padecen cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) como se ha descrito anteriormente, en el que el valor de antígeno prostático específico (PSA) puede ser significativamente reducido después de más de cinco meses de dicho tratamiento. Preferentemente, la reducción del valor de PSA se logra después de 6 meses de tratamiento. Preferentemente, el anticuerpo anti-integrina av DI17E6 se administra en una dosis de 500 - 1000 mg cada dos semanas.

Además, se prefiere el anticuerpo anti-integrina av DI17E6 para su uso en el tratamiento de pacientes con tumor de próstata que padecen cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), en el que el tratamiento comprende la administración de al menos 500 mg de DI17E6 cada dos semanas por infusión durante un periodo de tratamiento de al menos cuatro meses, en el que se logró una reducción del valor de antígeno prostático específico (PSA) en dichos pacientes en el plazo de 4-8 meses de tratamiento. Preferentemente, la reducción del valor de PSA se logra después de 6 meses de tratamiento. Preferentemente, el anticuerpo anti-integrina av DI17E6 se administra en una

dosis de 500 - 1000 mg cada dos semanas.

Debe observarse que DI17E6 es eficaz preferentemente en un entorno de monoterapia, en el que no se administró fármaco citotóxico adicional (tal como cabazitaxel, docetaxel, doxorubicina, irinotecán, etc.). Esta es la primera vez donde un anticuerpo monoclonal manipulado es eficaz en un enfoque terapéutico de tumor sin la necesidad de la administración de un agente quimioterapéutico.

Se observa además que según los primeros resultados en dichos ensayos clínicos DI17E6 parece ser más eficaz cuanto más progresiva sea la enfermedad. Así, DI17E6 provoca un efecto más fuerte sobre los valores de PSA, células tumorales circulantes y metástasis en pacientes después de los ineficaces impactos de hormonas y/o quimioterapia e incluso después de los impactos de la cirugía tales como prostatectomía en comparación con pacientes en un estado de enfermedad menos progresivo sin tal cirugía o incluso sin pretratamiento con agentes quimioterapéuticos y/o hormonas. En resumen, DI17E6 es muy prometedor en el tratamiento de CPRC, sobre todo en pacientes con un estado de enfermedad progresiva o terminal después del tratamiento de quimioterapia.

Un resultado adicional es que DI17E6 es capaz de inducir el encogimiento tumoral y la lesión tumoral (Figura 6), especialmente en tumores sólidos de próstata o metástasis de tumor que derivan de los mismos, que son resistentes a quimioterapia y/o radioterapia.

Además, hay indicios de que el tratamiento con DI17E6 (en monoterapia) reduce el dolor, que normalmente se produce en el cáncer de próstata. Así, el fármaco presenta beneficios en términos de dolor y puntuación de interferencia de dolor (Figuras 4B, 5B). Podría observarse que la disminución de dolor durante el tratamiento se correlaciona con la disminución del nivel de PSA en dichos pacientes.

DI17E6 es bien tolerado sin premedicación, y no muestra cambios relacionados con la dosis clínicamente relevantes en los parámetros de seguridad evaluados, tales como acontecimientos adversos emergentes del tratamiento relacionados con el fármaco (TEAE) (Tabla 3).

En un aspecto adicional, podría mostrarse que hay una fuerte correlación entre los biomarcadores del metabolismo óseo, que incluyen STC-1, ADAMTS-1, M30, M65, IL6 e IL8, y los niveles de dosis (Figura 7). A dosis altas > 1500 mg puede observarse una disminución significativa en la osteopontina en la mayoría de los pacientes con CRCP.

El perfil farmacocinético de DI17E6 depende de la dosis después de dosis únicas y múltiples con una semivida de aproximadamente 250 h al nivel de dosis de 1500 mg.

Los resultados de seguridad del estudio de etiqueta abierta de fase 1 muestran que infusiones repetidas del agente único DI17E6 (EMD 525797) a cada uno de los cuatro niveles de dosis son generalmente bien tolerados y parecen ser seguros en pacientes con CPRCm y enfermedad progresiva preferentemente tras la quimioterapia previa. No hay toxicidades limitantes de la dosis (DLT) y ninguna reacción por infusión. Con respecto a la dosis, no se observan tendencias en la distribución de TEAE, grado de NCI-CTCAE (versión 3.0) o relación de fármaco. Además, no hay indicios de acumulación de cualquier acontecimiento específico dentro de cohortes individuales. Once pacientes experimentaron TEAE que se consideraron relacionados con el fármaco. A este respecto, síntomas de la piel tales como prurito, eritema y urticaria, que se informan en un total de cuatro pacientes, son acontecimientos adversos predecibles asociados a DI17E6 (EMD 525797) dado que las integrinas son responsables del mantenimiento del fenotipo epitelial. Síntomas de inflamación de la mucosa y lengua hinchada también pueden ser característicos del mecanismo de acción de EMD 525797, pero junto con la fatiga, podrían también ser signos de la enfermedad subyacente. Los desplazamientos de la toxicidad hematológica y bioquímica observados en ocho pacientes también podrían explicarse por enfermedad subyacente, además de medicaciones concomitantes.

La evaluación PC después de dosis única y múltiples del fármaco de estudio sugiere que DI17E6 (EMD 525797) se comportó según un modelo de eliminación mediado por receptor como se describe para otros anticuerpos que se dirigen a receptores asociados a la membrana. De acuerdo con los hallazgos de un estudio anterior en voluntarios sanos, la PC de DI17E6 (EMD 525797) en pacientes con CPRCm es dependiente de la dosis con eliminación determinada predominantemente por la disponibilidad de receptores sin unir. A la dosis usada en el presente estudio, puede asumirse que a dosis de 1000 mg o más altas, casi todos los receptores están saturados y tiene una menor contribución a la eliminación de fármaco. Los anticuerpos inmunológicamente activados dirigidos contra DI17E6 pueden ser detectados en algunos (16 %) pacientes; sin embargo, no pudo encontrarse impacto sobre la PC o seguridad.

En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas tras quimioterapia previa, se espera que la mediana de la supervivencia sin progresión sea 8 a 10 semanas. Las evaluaciones de la actividad antitumoral mostraron que DI17E6 (EMD 525797), como terapia de un agente único, lograron una respuesta tumoral parcial objetiva en un único paciente en la cohorte de 500 mg. En 9 de los 18 pacientes (50 %) que recibieron

DI17E6 (EMD 525797) a una dosis de 500 mg o más alta, no puede observarse progresión radiográfica de la enfermedad durante 16 semanas o más. En dos pacientes, el tratamiento a largo plazo con DI17E6 (EMD 525797) a una dosis de 500 mg está asociado a reducciones significativas en los niveles de PSA y beneficio clínico en términos de interferencia de dolor. Al menos un paciente también mostró encogimiento tumoral primario y normalización del tamaño de los ganglios linfáticos diana. Así, parece que DI17E6 (EMD 525797) muestra actividad de un agente único en al menos algunos pacientes con CPRCm de estado tardío.

En conclusión, se muestra que el agente único EMD 525797 administrado como dosis únicas y múltiples es bien tolerado en pacientes con CPRCm con metástasis óseas y enfermedad progresiva tras la quimioterapia previa con remisiones no espontáneas. No puede identificarse problema de seguridad y hay indicios preliminares de beneficio clínico en numerosos pacientes. Debido a su diana y perfil de seguridad, DI17E6 (EMD 525797) es un agente prometedor para la terapia de combinación.

En resumen, aspectos preferidos de la presente invención como se describen en las reivindicaciones se refieren a lo siguiente:

- El uso de anticuerpo anti-integrina av DI17E6 para el tratamiento de pacientes, o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes, padeciendo dichos pacientes cáncer de próstata, preferentemente cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), preferentemente en el que dicho CPRC va acompañado de altos niveles de PSA en suero en un intervalo de 25 - 10.000 ng/ml, más específicamente en niveles superiores a 25 ng/ml, o superiores a 50 ng/ml, o superiores a 100 ng/ml, o superiores a 250 mg/ml, o superiores a 500 ng/ml, o superiores a 1000 ng/ml, o superiores a 2500 ng/ml o superiores a 5000 ng/ml, o superiores a 7500 ng/ml.

- El uso respectivo del anticuerpo anti-integrina av DI17E6, en el que el cáncer está metastatizando, preferentemente en tejido óseo y/o de ganglio linfático.

- El uso respectivo del anticuerpo anti-integrina av DI17E6, en el que el valor del antígeno prostático específico (PSA) disminuye más de 5 veces, 10 veces, 20 veces, preferentemente 10 veces, durante el tratamiento en comparación con el valor antes de empezar el tratamiento con anticuerpos.

- El uso respectivo de anticuerpo anti-integrina av DI17E6, en el que la reducción del valor de PSA se logró en el plazo de 4-8 meses de tratamiento, preferentemente después de 4 meses, más preferentemente después de 6 meses.

- El uso respectivo del anticuerpo anti-integrina av DI17E6, en el que el número de las células tumorales circulantes (CTC) disminuye durante el tratamiento con anticuerpos.

- El uso respectivo del anticuerpo anti-integrina av DI17E6 en un paciente con CPRC cuya próstata ha sido extirpada, o alternativamente, ha sido tratada por radiación.

- El uso respectivo del anticuerpo anti-integrina av DI17E6 para reducir el dolor que se produce en cáncer de próstata, preferentemente en CPRC preferentemente acompañado de metástasis óseas.

- El uso respectivo del anticuerpo anti-integrina av DI17E6, en el que el paciente se pretrató con agentes quimioterapéuticos y/o agentes hormonales, preferentemente cuando el cáncer es progresivo después de dicho pretratamiento con el agente quimioterapéutico y/o agente hormonal.

- El uso respectivo del anticuerpo anti-integrina av DI17E6, en el que la dosis eficaz del anticuerpo es 500 mg - 1500 mg cada dos semanas, preferentemente 500 - 1000 mg cada dos semanas. Alternativamente, se desvela una dosis eficaz de 1000 - 2000 mg por mes.

- El uso respectivo del anticuerpo anti-integrina av DI17E6, en el que la dosis eficaz de 500 - 1000 mg se administra por una única infusión.

- El uso respectivo del anticuerpo anti-integrina av DI17E6, en el que el anticuerpo se administra en un entorno de monoterapia sin agentes quimioterapéuticos adicionales.

- El uso respectivo del anticuerpo anti-integrina av DI17E6, en el que el anticuerpo se administra en un entorno combinatorio con un agente citotóxico/citostático o un agente hormonal secuencialmente o simultáneamente.

- El uso respectivo del anticuerpo anti-integrina av DI17E6, en el que en dicho entorno combinatorio el agente

citostático o citotóxico está seleccionado del grupo que consiste en: un agente quimioterapéutico, radiación, un inhibidor de tirosina cinasas y un inhibidor de la angiogénesis; siendo dicho inhibidor de tirosina cinasas un anticuerpo anti-ErbB seleccionados del grupo que consiste en un anticuerpo anti-EGFR, un anticuerpo anti-Her2 y un anticuerpo anti-Her3, y siendo dicho inhibidor de la angiogénesis un inhibidor de la integrina alfa-v, preferentemente un péptido RGD, tal como Cilengitide.

Adicionalmente, divulgación adicional de la solicitud se refiere a:

- El uso de una variante biológicamente activa o modificación de DI17E6 que comprende las regiones CDR y regiones variables de la cadena pesada y ligera, que son el 80 % - 95 % idénticas en secuencia de aminoácidos en comparación con las regiones variables de DI17E6.

- El uso de una variante activa biológica o modificación de DI17E6 comprende una región constante, que es al menos el 80 % - 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos en comparación con la región constante de DI17E6.

- También se desvela el uso de un anticuerpo DI17E6, que comprende una o más modificaciones dentro de las regiones estructurales de la cadena pesada

FR1: QVQLQQSG**A**ELA**E**PGASVK**M**SCKASGYTFS (SEQ ID No. 16)

FR2: WV**K**Q**R**PGQGLEWIG (SEQ ID No. 17)

FR3: KATMT**A**DTS**S**STAYM**Q**LS**G**L**T**SED**S**AVYYCAS (SEQ ID No. 18)

FR4: WGQGT**S**VTVSS (SEQ ID No. 19),

en el que una o más de las posiciones en negrita y subrayadas están mutadas y son diferentes en comparación con la secuencia respectiva original.

- También se desvela el uso de un anticuerpo DI17E6 modificado que comprende una región constante de IgG1 humana en lugar de IgG2 humana, o una región bisagra de IgG2 humana en lugar de la bisagra de IgG1 humana.

- También se desvela un método de tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) en un paciente, preferentemente acompañado de metástasis óseas, que comprende administrar el anticuerpo anti-integrina av DI17E6 o una variante biológicamente activa, o modificación del mismo, preferentemente en una dosis de 500 - 1000 mg cada dos semanas, preferentemente durante un periodo de al menos tres meses.

- También se desvela un método de disminución del nivel en suero de PSA patológicamente elevado de un paciente que padece cáncer de próstata, preferentemente cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), más de 5 veces, preferentemente más de 10 veces, administrando a dicho paciente el anticuerpo monoclonal híbrido DI17 en una dosis eficaz de al menos 500 mg cada dos semanas, o al menos 1000 mg por mes, en el que el nivel en suero de PSA elevado patológico antes de empezar el tratamiento con anticuerpos es al menos 25 ng/ml, preferentemente al menos 50 ng/ml.

- También se desvela un método respectivo, en el que el cáncer está metastatizando en tejido óseo y/o de ganglio linfático.

Breve descripción de las figuras:

Fig. 1: muestra una tabla que resume los resultados de la medición de células tumorales circulantes (CTC) en seis pacientes con CPRC seleccionados de nivel de dosis (1) 250 mg, (2) 500 mg y (3) 1000 mg. El eje x indica días de tratamiento. El eje y indica células tumorales circulantes (CTC).

Fig. 2: muestra el perfil farmacocinético dependiente de la dosis de DI17E6 (EMD 525797) para 250 mg, 500 mg, 1000 mg y 1500 mg de Ab administrado cada 4 semanas. El eje x indica tiempo después de la primera infusión (h); el eje y indica la concentración en suero (µg/ml).

Fig. 3: muestra la duración del tratamiento de una cohorte de pacientes con CPRC después del tratamiento con DI17E6; Eje x: número de semanas de tratamiento; Eje y: Niveles de dosis (nivel de dosis 1: 250 mg, nivel de dosis 2: 500 mg, nivel de dosis 3: 1000 mg, nivel de dosis 4: 1500 mg)

Fig. 4: (**A**) muestra el cambio del nivel de PSA (ng/ml de suero) en un paciente con CPRC específico (2001) sin prostatectomía que muestra metástasis óseas durante el tratamiento con DI17E6 (comienzo del tratamiento 24.08.2009). (A). El eje x indica la duración del tratamiento (días); el eje y indica el nivel de PSA (ng/ml) (**B**) muestra la puntuación de interferencia de dolor promedio como se define más adelante del mismo paciente de (A). El eje x indica la duración del tratamiento (días); el eje y indica la puntuación de interferencia de dolor promedio.

Fig. 5: (**A**) muestra la evolución de PSA de un segundo paciente con CPRC con enfermedad progresiva después de la quimioterapia que muestra metástasis óseas y prostatectomía durante el tratamiento con DI17E6 (comienzo del tratamiento 01.09.2009). (A). El eje x indica la duración del tratamiento (días); el eje y indica el nivel de PSA (ng/ml) (**B**) muestra la puntuación de interferencia de dolor promedio como se define más adelante del mismo paciente de (A). El eje x indica la duración del tratamiento (días); el eje y indica la puntuación de interferencia de dolor promedio.

Fig. 6: muestra un TAC de un paciente de la cohorte de 500 mg que muestra encogimiento significativo de lesiones de tumor primario: (a) antes del tratamiento con DI-17E6, (b) después del 17º tratamiento con DI-17E6 (después de 4 meses).

Fig. 7: muestra la aparición de marcadores óseos / marcadores óseos circulantes después del tratamiento con DI17E6. 1 = nivel de dosis 1; 2 = nivel de dosis 2

Descripción detallada de la invención

DI17E6 es un anticuerpo monoclonal híbrido IgG2 específicamente confeccionado manipulado dirigido a integrina alfa-v (receptor). La terapia del cáncer por medio de este anticuerpo reduce los efectos secundarios asociados a este tipo de terapia, sobre todo las reacciones inmunitarias, reduciendo así la inmunogenicidad. El anticuerpo se describe en detalle en el documento WO 2009/010290.

Sus regiones hipervariables (CDR) derivan del Ab murino 17E6 (EMD 73034). Este anticuerpo IgG1 de ratón original se describe, por ejemplo, por Mitjans et al. (1995; J. Cell Sci. 108, 2825) y las patentes US 5.985.278 y EP 719 859. El mAb de ratón 17E6 se produce por la línea celular de hibridoma 272-17E6 y se depositó con el número de acceso DSM ACC2160.

Sus dominios de cadena ligera derivan del anticuerpo anti-EGFR humanizado monoclonal 425 (matuzumab). Este anticuerpo se describe en detalle, por ejemplo, en el documento EP 0 531 472B1, y deriva de su homólogo murino 425 (mAb de ratón 425, ATCC HB9629). El anticuerpo se produjo contra la línea celular de carcinoma A431 humana y se encontró que se unía a un epítope de polipéptido en el dominio externo del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR). Matuzumab ha mostrado alta eficacia en ensayos clínicos.

Generalmente, DI17E6 como se desveló comprende:

(i) una región de la cadena ligera y pesada CDR que deriva del anticuerpo anti-integrina αv 17E6 monoclonal de ratón

(ii) una región estructural de la cadena ligera que se toma del anticuerpo anti-EGFR monoclonal humanizado 425,

(iii) una región estructural de la cadena pesada que deriva del anticuerpo anti-integrina αv 17E6 monoclonal de ratón, que comprende opcionalmente una o más mutaciones de aminoácidos en posiciones específicas, y

(iv) una región constante de la cadena pesada que deriva de IgG2 humana y una región de la cadena ligera kappa constante humana, en el que en dicho dominio de IgG2 la región bisagra de IgG2 fue sustituida por el dominio bisagra de IgG1 humana, y; en el que opcionalmente se han llevado a cabo una o más mutaciones dentro de IgG2.

Específicamente, DI17E6 (designado "DI-17E6γ2h(N297Q)" o "EMD 525797"), como se usa para el tratamiento como se reivindica y en los ensayos clínicos como se han descrito anteriormente y más adelante, tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:

(i) secuencias de la cadena ligera variable y constante (SEQ ID No. 1):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQDISNYLA**WYQQKPGKAPKLLIY**YTSKIHS**
GVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYC**QQGNTFPYT**FGQGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC y

(ii) secuencias de la cadena pesada variable y constante (SEQ ID No. 2):

QVQLQQSGGELAKPGASVKVSCKASGYTFS**SFWMH**WVRQAPGQGLEWIG**YINP**
RSGYTEYNEIFRDKATMTTDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS**FLGRGAMDY**
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ**AQ**STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVS
NKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK,

en las que las secuencias subrayadas representan las regiones variables con las CDR (en negrita, idénticas al anticuerpo de ratón original). La región bisagra de IgG1 modificada se representa por EPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID No. 3), y AQ es una sustitución dentro del dominio de IgG2.

Sin embargo, como se mostró en el documento WO 2009/010290, también se desvelan variantes de DI17E6 que pueden usarse según la presente divulgación. Así, se desvelan variantes de DI17E6 que comprenden una o más modificaciones dentro de las regiones estructurales de la cadena pesada

FR1: QVQLQQSG**A**ELA**E**PGASVK**M**SCKASGYTFS (SEQ ID No.)
FR2: WV**K**Q**R**PGQGLEWIG (SEQ ID No. 17)
FR3: KATMT**A**DTS**S**STAYM**Q**LS**G**L**T**SED**S**AVYYCAS (SEQ ID No.)
FR4: WGQGT**S**VTVSS (SEQ ID No. 19),

en las que una o más de las posiciones en negrita y subrayadas están mutadas, que van a usarse en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata como se describe. En más detalle, la siguiente posición de la región estructural de la cadena pesada está mutada en una, pueden mutarse más o todas de las siguientes posiciones: A9, E13, M20, K38, R40, A72, S76, Q82, G85, T87, S91 y S113. Se describe que estas variantes muestran la misma actividad biológica o muy similar y eficacia en comparación con DI17E6 definido por sus secuencias anteriormente.

En general, la presente divulgación describe también modificaciones y variantes del anticuerpo DI17E6 que son funcionalmente y/o farmacéuticamente idénticas o similares a DI17E6 sin modificar, y en las que las regiones CDR y regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras son al menos el 80 %, o al menos el 85 %, o al menos el 90 %, o al menos el 95 % idénticas en su secuencia de aminoácidos en comparación con las regiones variables respectivas de DI17E6. Además, la presente divulgación también describe modificaciones y variantes del anticuerpo DI17E6 que son funcionalmente y/o farmacéuticamente idénticas o similares a DI17E6 sin modificar, y en las que las regiones constantes son al menos el 80 %, o al menos el 85 %, o al menos el 90 %, o al menos el 98 % idénticas en su secuencia de aminoácidos en comparación con las regiones constantes respectivas de DI17E6. Cambios en las regiones constantes de las cadenas de IgG del anticuerpo pueden mejorar propiedades específicas como la inmunogenicidad, ADCC, etc.

En un aspecto adicional se desvela que el anticuerpo DI17E6 como se describe en el presente documento puede fusionarse con un agente citotóxico, preferentemente una citocina, tal como IL2, IL8, IFNb, IFNa, TNFa, GM-CSF, G-CSF, o como se especifica más adelante. La citocina puede fusionarse mediante su extremo N al extremo C de las cadenas pesadas del anticuerpo, o mediante su extremo C al extremo N de la cadena pesada y ligera del

anticuerpo.

Según la presente divulgación, DI17E6 es altamente eficaz en pacientes que padecen cáncer de próstata, sobre todo en pacientes cuyo tumor es progresivo después de la quimioterapia y/o terapia hormonal y/o cirugía de próstata tal como prostatectomía.

Con el fin de fortalecer o prolongar la eficacia de DI17E6 o sus modificaciones descritas se desvela una terapia de combinación junto con agentes citotóxicos o citostáticos. El agente citostático o citotóxico puede administrarse en etapas secuenciales con el anticuerpo o simultáneamente en dosis que son bastante comunes y convenientes en el tratamiento clínico del cáncer. Agentes citotóxicos/citostáticos preferidos según la invención son agentes antiangiogénicos como se describen más adelante en más detalle, agentes anti-EGFR o -Her3 que incluyen anticuerpos respectivos, tales como Herceptin® (trastuzumab), Erbitux® (cetuximab) o pamtumumab. En una realización preferida, la terapia de combinación de DI17E6 junto con cetuximab es eficaz en cáncer de próstata, especialmente en CPRC según la presente invención.

Para el mismo fin, se desvela que DI17E6 se administra junto (secuencialmente o simultáneamente) con agentes hormonales según una pauta conocida.

El término **"resistente a ser castrado" o "resistente a la castración"**, como se usa en el presente documento, se refiere a un estado en el cáncer de próstata en el que la enfermedad está progresando con testosterona en suero controlada por debajo de un nivel castrado, que es normalmente < 50 ng/100 ml. El término se usa sinónimamente con "resistente a hormonas" o "independiente de andrógenos".

El término **"puntuación (total) de interferencia de dolor"** significa una puntuación para el dolor como resultado de la enfermedad que se produce durante la administración del fármaco eficaz. La interferencia de dolor se evalúa usando el Cuestionario breve del dolor (BPI). Se usa BPI para evaluar la interferencia de dolor con lo siguiente: (a) actividad general, (b) estado de ánimo, (c) capacidad para caminar, (d) trabajo normal, (e) relaciones con otras personas, (f) sueño y (g) disfrute de la vida. La puntuación total para la interferencia de dolor se calcula como: (Puntuación media de preguntas disponibles) x (7/número de preguntas disponibles). Si están ausentes cuatro o más preguntas, la puntuación total de interferencia de dolor se fija como ausente.

El término **"agente citotóxico"**, como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia que inhibe o previene la función de células produciendo la destrucción de células. El término pretende incluir isótopos radiactivos, agentes quimioterapéuticos y toxinas tales como toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, de planta o animal, o fragmentos de las mismas. El término puede incluir también miembros de la familia de las citocinas, preferentemente IFNγ, además de agentes antineoplásicos que tienen también actividad citotóxica.

El término **"agente citostático"**, como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia que inhibe o suprime el crecimiento celular y la multiplicación sin destruir células.

El término **"citocina"** es un término genérico para proteínas liberadas por una población de células que actúan sobre otra célula como mediadores intercelulares. Ejemplos de tales citocinas son linfocinas, monocinas y hormonas polipeptídicas tradicionales. Incluidas entre las citocinas están la hormona de crecimiento tal como hormona de crecimiento humana, hormona de crecimiento humana de N-metionilo y hormona de crecimiento bovina; hormona paratiroidea; tiroxina; insulina; proinsulina; relaxina; prorelaxina; hormonas de glucoproteína tales como hormona estimulante del folículo (FSH), hormona estimulante tiroidea (TSH) y hormona luteinizante (LH); factor de crecimiento hepático; factor de crecimiento de fibroblastos; prolactina; lactógeno placentario; péptido asociado a gonadotropina de ratón; inhibina; activina; factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); integrina; trombopoyetina (TPO); factores de crecimiento nervioso tales como NGFβ; factor de crecimiento de plaquetas; factores de crecimiento transformante (TGF) tales como TGFα y TGFβ; eritropoyetina (EPO); interferones tales como IFNα, IFNβ e IFNγ; factores estimulantes de colonias tales como M-CSF, GM-CSF y G-CSF; interleucinas tales como IL-1, IL-1a, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; y TNFα o TNFβ. Citocinas preferidas según la presente divulgación son interferones y TNFa.

Un **"agente antiangiogénico"** se refiere a un compuesto natural o sintético que bloquea, o interfiere a cierto grado, con el desarrollo de los vasos sanguíneos. La molécula anti-angiogénica puede, por ejemplo, ser una molécula biológica que se une y bloquea un factor de crecimiento angiogénico o receptor de factor de crecimiento. La molécula antiangiogénica preferida en el presente documento se une a un receptor, preferentemente a un receptor de integrina o a receptor de VEGF. El término incluye según la presente divulgación también inhibidores de integrina (receptor).

El término **"inhibidores de integrina" o "inhibidores del receptor de integrina"** se refiere a una molécula natural o sintética que bloquea e inhibe un receptor de integrina. En algunos casos, el término incluye antagonistas dirigidos a los ligandos de dichos receptores de integrina (tales como para $\alpha_v\beta_3$: vitronectina, fibrina, fibrinógeno, factor de von

Willebrand, trombospondina, laminina; para $\alpha_v\beta_5$: vitronectina; para $\alpha_v\beta_1$: fibronectina y vitronectina; para $\alpha_v\beta_6$: fibronectina). Los antagonistas dirigidos a los receptores de integrina se prefieren según la invención. Los antagonistas de integrina (receptor) pueden ser péptidos naturales o sintéticos, no péptidos, peptidomiméticos, inmunoglobulinas, tales como anticuerpos o fragmentos funcionales de los mismos, o inmunoconjugados (proteínas de fusión). Inhibidores de integrina preferidos de la invención se dirigen al receptor de integrinas α_v (por ejemplo, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$ y subclases). Inhibidores de integrina preferidos son antagonistas de α_v, y en particular antagonistas de $\alpha_v\beta_3$. Antagonistas de α_v preferidos según la invención son péptidos RGD, antagonistas peptidomiméticos (no péptidos) y anticuerpos anti-receptores de integrina tales como anticuerpos que bloquean los receptores de α_v. Antagonistas $\alpha_v\beta_3$ no inmunológicos a modo de ejemplo se describen en las enseñanzas de los documentos US 5.753.230 y US 5.766.591. Antagonistas preferidos son péptidos que contienen RGD lineales y cíclicos. Los péptidos cíclicos son, generalmente, más estables y provocan una semivida en suero potenciada. El antagonista de integrina más preferido de la invención es, sin embargo, ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) (EMD 121974, Cilengitide®, Merck KgaA, Alemania; documento EP 0770 622) que es eficaz en bloquear los receptores de integrina $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_{IIb}\beta_3$. Una terapia de combinación de DI17E6 junto con Cilengitide en cáncer de próstata y preferentemente pacientes con CPRC es eficaz según la invención.

El término **"agente quimioterapéutico" o "agente antineoplásico"** se considera según el entendimiento de la presente invención como un miembro de la clase de "agentes citotóxicos", como se especificó anteriormente, e incluye agentes químicos que ejercen efectos antineoplásicos, es decir, previenen el desarrollo, maduración o diseminación de las células neoplásicas, directamente sobre la célula tumoral, y no indirectamente mediante mecanismos tales como la modificación de la respuesta biológica. Agentes quimioterapéuticos adecuados según la invención son preferentemente compuestos químicos naturales o sintéticos, pero moléculas biológicas, tales como proteínas, polipéptidos, etc., no están expresivamente excluidas. Hay grandes números de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en el desarrollo preclínico, que podrían incluirse en la presente invención para el tratamiento de tumores / neoplasia por terapia de combinación con TNFα y los agentes antiangiogénicos como se citaron anteriormente. Debe señalarse que los agentes quimioterapéuticos pueden administrarse opcionalmente junto con el fármaco de anticuerpo anteriormente dicho. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos o agentes incluyen agentes alquilantes, por ejemplo, mostazas nitrogenadas, compuestos de etilenimina, sulfonatos de alquilo y otros compuestos con una acción alquilante tales como nitrosoureas, cisplatino y dacarbazina; antimetabolitos, por ejemplo, ácido fólico, antagonistas de purina o pirimidina; inhibidores mitóticos, por ejemplo, alcaloides de la vinca y derivados de podofilotoxina; antibióticos citotóxicos y derivados de camptotecina. Agentes quimioterapéuticos preferidos o quimioterapia incluyen amifostina (Ethyol), cabazitaxel, cisplatino, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, docetaxel, mecloretamina, estreptozocina, ciclofosfamida, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), doxorubicina (adriamicina), doxorubicina lipo (Doxil), gemcitabina (Gemzar), daunorubicina, daunorubicina lipo (Daunoxome), procarbazina, ketoconazol, mitomicina, citarabina, etopósido, metotrexato, 5-fluorouracilo (5-FU), vinblastina, vincristina, bleomicina, paclitaxel (Taxol), docetaxel (Taxotere), aldesleucina, asparaginasa, busulfán, carboplatino, cladribina, camptotecina, CPT-11, 10-hidroxi-7-etil-camptotecina (SN38), dacarbazina, floxuridina, fludarabina, hidroxiurea, ifosfamida, idarubicina, mesna, interferón alfa, interferón beta, irinotecán, mitoxantrona, topotecán, leuprolida, megestrol, melfalán, mercaptopurina, plicamicina, mitotano, pegaspargasa, pentostatina, pipobromano, plicamicina, estreptozocina, tamoxifeno, tenipósido, testolactona, tioguanina, tiotepa, mostaza de uracilo, vinorelbina, clorambucilo y combinaciones de los mismos. Los agentes quimioterapéuticos más preferidos según la invención en combinación con DI17E6 son cabazitaxel, cisplatino, docetaxel, gemcitabina, doxorubicina, paclitaxel (Taxol), irinotecán y bleomicina.

DI17E6 se administra normalmente mediante inyección intravenosa, sin embargo, son aplicables otras formas de administración convenientes en la materia para los fármacos de anticuerpo / proteína. Son aplicables todas las disoluciones para infusión estándar y formulación, tal como se describen en los documentos WO 2005/077414 o WO 2003/053465, que incluyen formulaciones liposomales. Es, además, favorable proporcionar nanopartículas de albúmina de suero humano cargadas con DI17E6 y opcionalmente (para aumentar la citotoxicidad) fármacos quimioterapéuticos (Biomaterials 2010, 8, 2388-98; Wagner et al.).

Los siguientes ejemplos describen la invención en más detalle, pero no limitan la invención y su alcance como se reivindica.

Ejemplos

Ejemplo 1: Diseño del estudio

Se inició un estudio de fase I para determinar la seguridad, farmacocinética y actividad antitumoral de pacientes con CPRC tratados con DI17E6 que incluyen efectos sobre el antígeno prostático específico, células tumorales circulantes (CTC) y metástasis a tejidos blandos y óseas. Todos los pacientes padecían una enfermedad progresiva después de la quimioterapia. Los pacientes se trataron con infusiones iv de 250, 500, 1000 o 1500 mg de DI17E6 administrado durante 1 hora.

Pacientes elegibles tuvieron 18 años o más y tuvieron cáncer de próstata histológicamente o citológicamente demostrado con indicios de metástasis óseas después de la quimioterapia previa.

Los pacientes se habían sometido o bien a orquiectomía bilateral o estuvieron recibiendo terapia privativa androgénica continua con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina y habían interrumpido la terapia antiandrogénica durante al menos 4 semanas antes del enrolamiento. Se requirió que los pacientes estuvieran en o bien terapia con bisfosfonato continua estable (es decir, al menos 3 meses) o sin ninguna terapia con bisfosfonato, con un nivel de testosterona en suero total inferior a 50 ng/dl. Todos los pacientes tuvieron indicios de enfermedad progresiva, definida como al menos dos valores de antígeno prostático específico (PSA) por encima del nivel mínimo individual con un aumento mínimo del 10 % cada uno determinado al menos dos semanas antes de la preselección; la progresión nodal o visceral fue suficiente para la inclusión independiente de PSA. Además, los pacientes tenían que tener una puntuación del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 a 2, una esperanza de vida de al menos 3 meses, y función hematológica, renal y hepática adecuada. Un comité de ética médica en cada centro de estudio autorizó el protocolo del estudio, y todos los pacientes proporcionaron consentimiento informado por escrito.

En este estudio de aumento de dosis de etiqueta abierta multicéntrico de fase 1, pacientes con CPRCm se administraron con tres infusiones intravenosas de EMD 525797 a dosis de 250, 500, 1000 o 1500 mg administradas durante una hora cada dos semanas antes de la evaluación de la respuesta al final de la semana 6. Pacientes sin indicios de enfermedad progresiva fueron elegibles para recibir dosis cada dos semanas adicionales hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se evaluaron las toxicidades limitantes de la dosis (DLT) durante las primeras seis semanas y los pacientes fueron seguidos para seguridad hasta cuatro semanas después de la última administración de EMD 525797. Los pacientes fueron reclutados en cuatro cohortes de dosis secuenciales; después de que el última de seis pacientes dentro de una cohorte de dosis hubiera llegado al final de semana 6, un comité de monitorización de la seguridad determinó el aumento de dosis posterior.

Se enrolaron veintiséis pacientes varones de edades entre 43 y 80 años (mediana de la edad, 66 años) y recibieron al menos una infusión intravenosa de EMD 525797, que constituye la población de seguridad. Todos los pacientes fueron de origen caucásico. En general, las características demográficas fueron comparables a través de las cuatro cohortes de dosis (Tabla 1a), con una mediana del tiempo desde el primer diagnóstico de 5,2 años (intervalo, 2-18 años) y una mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta la primera enfermedad metastásica de 0,1 años (intervalo, 0-16 años). Se retiraron dos pacientes antes del fin del periodo de DLT y se sustituyeron posteriormente, recibiendo 24 pacientes tres dosis de EMD 525797 durante la semana de tratamiento 6.

Tabla 1a. Características demográficas iniciales de los pacientes (población de seguridad)

Característica	Cohorte de dosis de DI17E6 (EMD 525797)				Total
	250 mg (N = 8)	500 mg (N = 6)	1000 mg (N = 6)	1500 mg (N = 6)	(N = 26)
Edad, años, media (intervalo)	67 (57-78)	63 (47-77)	62 (43-79)	66 (52-80)	65 (43-80)
Peso, kg, media	82,2	85,8	80,5	93,7	85,3
IMC, kg/m^2, media	26,2	28,1	26,0	28,9	27,2
Etapa de TNM* en el diagnóstico, n (%)	1 (12,5)	3 (50,0)	0	1 (16,7)	5 (19,2)
II	2 (25,0)	1 (16,7)	0	1 (16,7)	4 (15,4)
III	5 (62,5)	2 (33,3)	5 (83,3)	2 (33,3)	14 (53,8)
IV	0	0	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (11,5)
Falta					
Terapia para el cáncer previa, n (%)	8 (100)	6 (100)	5 (83,3)	6 (100)	25 (96,2)
Terapia hormonal	1 (12,5)	0	0	0	1 (3,8)

Característica	Cohorte de dosis de DI17E6 (EMD 525797)				Total
	250 mg (N = 8)	500 mg (N = 6)	1000 mg (N = 6)	1500 mg (N = 6)	(N = 26)
Inmunoterapia	7 (87,5)	3 (50,0)	3 (50,0)	4 (66,7)	17 (65,4)
Radioterapia	8 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	26 (100)
Quimioterapia	6 (75)	2 (33,3)	3 (50,0)	2 (33,3)	13 (50,0)
Cirugía					

IMC, índice de masa corporal; TNM, tumor, nodo, metástasis.

En resumen (Tabla 1b):

Objetivos	• Seguridad, tolerabilidad y PC después de dosis múltiples i.v. crecientes • Determinar cambios en marcadores del metabolismo óseo durante el tratamiento • Investigar cambios en los parámetros de eficacia dentro del intervalo de dosis completo • Identificación de posibles marcadores farmacodinámicos
Población de sujetos	Sujetos con cáncer de próstata con indicios de metástasis óseas después de quimioterapia previa con, por ejemplo, taxano o mitoxantrona
Número de sujetos	Por nivel de dosis n=6
Selección de dosis	250, 500,1000,1500 mg como infusión i.v. de 1 h
Duración del tratamiento	6 semanas (cada dos semanas) y 4 semanas de seguimiento. Opción de tratamiento adicional si el paciente es no progresivo.
Aumento de dosis	El aumento de dosis se basará en la evaluación de toxicidad (DLT) después de 6 semanas.

Los resultados clínicos de este ensayo clínico de fase I están siendo realizados en 3 sitios en Alemania y en un sitio en Bélgica y muestran agente único y actividad biológica en sujetos con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas y enfermedad progresiva después de la quimioterapia.

Ejemplo 2: Duración del tratamiento

24 pacientes (43-80 años) recibieron 3 dosis (semanas 1, 3 y 5) antes de la evaluación de la respuesta al final de la semana 6. Los pacientes sin enfermedad progresiva pudieron recibir además dosis cada 2 semanas. Se evaluaron las toxicidades limitantes de la dosis (DLT) durante las primeras 6 semanas y los pacientes fueron seguidos por seguridad hasta 4 semanas después de la última administración de DI17E6.

La Tabla 2 resume la exposición a fármaco por paciente en cada cohorte. Los pacientes tuvieron una duración media de la exposición a EMD 525797 de 117,5 días (mediana, 74,5 días; intervalo, 14-534 días). Trece de los 24 pacientes tuvieron un tiempo de exposición más largo que el esperado (>84 días), quedando dos pacientes en la cohorte de 500 mg en el tratamiento durante 297 y 534 días, y recibiendo un paciente en la cohorte de 1000 mg tratamiento durante 310 días. No se informaron DLT dentro del periodo de DLT de 6 semanas. Todos los pacientes experimentaron al menos un TEAE y no se observó relación dependiente de la dosis en TEAE.

Tabla 2a: Exposición de DI17E6 por paciente en cada una de las cohortes de dosis

Pt	250 mg	500 mg	1000 mg	1500 mg
1	42	297	113	91
2	42	380+	121	84+
3	42	85	198+	72+
4	42	142	41	64+
5	56	140	56	77+
6	98	56	43	57+
7	14*			
8	28*			

+ = tratamiento en curso; * pacientes retirados (1 y 2 infusiones solo)

El protocolo del estudio estableció que los sujetos recibirían cada dos semanas al menos 3 dosis (250, 500, 1000 mg / cada 2 semanas) de DI17E6 y que los sujetos sin indicios de enfermedad progresiva recibirían dosis de tratamiento adicionales cada dos semanas.

La duración del tratamiento en las 4 cohortes (estado: Agosto de 2010). La cohorte 2 con 500 mg/cada 2 semanas, dos pacientes (2001 y 2002) en etapa avanzada (mOS estimado <12 meses) llevan más de 10 meses con respuesta del tumor inesperada en tratamiento.

	Pacientes / N.º de semanas de tratamiento																							
Nivel de dosis	1001	1002	1003	1004	1005	1006	1008	1010	2001	2002	2003	2005	2007	2009	3001	3002	3003	3004	3005	3006	4002	4003	4004	4005	4009	4011
1	6.3	6.3	3.3	8.0	6.1	9.1	4.1	13.0																		
2									42.3	49.3	12.1	18.3	20.0	6.4												
3															14.1	17.6	24.3	6.0	7.1	6.1						
4																					9.4	6.4	8.3	9.1	6.1	2.43

Tabla 2b: Esta tabla muestra los valores de la duración del tratamiento (estado: Agosto de 2010). Nivel de dosis 1: 250 mg de DI17E6; nivel de dosis 2: 500 mg de DI17E6; nivel de dosis 3: 1000 mg de DI17E6, y nivel de dosis 4: 1500 mg de DI17E6.

Ejemplo 3: Seguridad / efectos secundarios

La Tabla 3 resume los TEAE relacionados con el fármaco. Once pacientes (42,3 %) experimentaron TEAE relacionados con el fármaco, que fueron lo más comúnmente informados en la clase de sistemas y órganos "Trastornos de la piel y de tejido subcutáneo" (4 pacientes totales; prurito generalizado, eritema, urticaria), "Trastornos generales y condiciones del sitio de administración" (3 pacientes totales; fatiga, inflamación de la mucosa, edema periférico), "Trastornos gastrointestinales" (2 pacientes totales; boca seca, lengua hinchada, hemorragia gastrointestinal superior), e "Infecciones e infestaciones" (2 pacientes totales; rinitis, septicemia). Solo dos pacientes (7,7 %) tuvieron un TEAE de grado 3 o 4 relacionado con el fármaco. Un paciente en la cohorte de 500 mg experimentó un aumento de grado 3 de gamma-glutamiltransferasa (GGT) y un único paciente en la cohorte de 1000 mg experimentó una septicemia de grado 3.

Dos pacientes experimentaron TEAE graves que se consideró que se relacionaron con el tratamiento. Éstos fueron una hemorragia gastrointestinal superior de grado 1 en un paciente en la cohorte de 250 mg y una septicemia de grado 3 en un paciente en la cohorte de 1000 mg. En la preselección, este último paciente tenía un diagnóstico en curso de infección de las vías urinarias y acontecimientos recurrentes de septicemia de los que el último

acontecimiento se consideró relacionado con DI17E6 (EMD 525797). Cuatro pacientes murieron y los investigadores evaluaron todas las muertes como no razonablemente relacionadas con EMD 525797.

Seis pacientes (23,1 %) interrumpieron permanentemente el tratamiento debido a TEAE, que incluye 4 pacientes en la cohorte de 250 mg (hemorragia gastrointestinal superior en el día 12, debilidad muscular en el día 53, paraplejia en el día 46 y obstrucción uretérica en el día 30), y 1 paciente cada uno en las cohortes de 500 mg (aumento de GGT de grado 3 en el día 534) y 1500 mg (metástasis al sistema nervioso central en el día 85). No se informó reacción de la piel en el sitio de administración. Ocurrieron desplazamientos de la toxicidad de hematología y bioquímica después del nivel inicial a grado 3 o 4 en 8 pacientes. Sin embargo, no hubo tendencias obvias en hallazgos de laboratorio, constantes vitales o registros de ECG. En general, el 65,4 % de los pacientes tuvieron el mismo estado de rendimiento de ECOG pésimo en el tratamiento en comparación con el nivel inicial.

Tabla 3. Acontecimientos adversos emergentes del tratamiento relacionados con el fármaco* (TEAE).

TEAE relacionados con EMD 525797	n (%)
Pacientes con acontecimientos	11 (42)
Trastornos de la piel y de tejido subcutáneo	4 (15)
Prurito generalizado	2 (8)
Eritema	1 (4)
Urticaria	1 (4)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	3 (12)
Fatiga	1 (4)
inflamación de la mucosa	1 (4)
Edema periférico	1 (4)
Trastornos gastrointestinales	2 (8)
Boca seca	1 (4)
Lengua hinchada	1 (4)
Hemorragia gastrointestinal superior	1 (4)
Infecciones e infestaciones	2 (8)
Rinitis	1 (4)
Septicemia†	1 (4)
Trastornos oculares	1 (4)
Visión borrosa	1 (4)
Investigaciones	1 (4)
Aumento de la tensión arterial	1 (4)
Trastornos de tejido musculoesquelético y conjuntivo	1 (4)
Artralgia	1 (4)

TEAE relacionados con EMD 525797	n (%)
Trastornos del sistema nervioso	1 (4)
Disgeusia	1 (4)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	1 (4)
Disnea	1 (4)

MedDRA Primary System Organ Class. MedDRA Preffered Term Versión 13.0.

†El grado 3 ocurrió después de las primeras 6 semanas (periodo de toxicidad limitante de la dosis).

Ejemplos de efecto secundario observado:

(i) Un varón de 62 años experimentó hemorragia gastrointestinal superior de grado 1 13 días después de la primera y única infusión de DI17E6 (250 mg). El sujeto presentó hematemesis no grave y fue hospitalizado. La gastroscopia mostró una lesión en el esófago distal. Se excluyó hemorragia activa, el sujeto se trató con omeprazol, y se resolvió el acontecimiento.

(ii) Un paciente de 79 años desarrolló septicemia (grado 2) debido a *E. faecalis* 1 día después de la infusión más reciente y 9 semanas después de la primera infusión de DI17E6 (EMD 525797) (1000 mg). El paciente fue hospitalizado y dado de alta con la recuperación. Un mes después, el paciente desarrolló un segundo episodio de septicemia (grado 3) otra vez debido a *E. faecalis* 4 días después de la infusión más reciente y 2,5 meses después de la primera infusión. El paciente fue hospitalizado y dado de alta con la recuperación. Otro mes después, el paciente desarrolló un tercer episodio de septicemia (grado3) 4 días después de la infusión más reciente y 3,5 meses después de la primera infusión, que se atribuyó a EMD 525797.

En resumen:

- Se han revisado datos de seguridad acumulados en los 4 SMC
- En general, no se han observado DLT: DLT se define como cualquier toxicidad hematológica o no hematológica de grado 3 o 4 que se produce hasta el fin de la semana 6 que el investigador y/o patrocinador sospecha que está razonablemente relacionada con el producto en fase de investigación, excepto por reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad y cualquier valor de laboratorio fuera del intervalo sin correlación clínica que sea reversible en el plazo de 7 días.
- No se alcanzaron MTD hasta ahora
- En general, solo se han observado 2 SAE como relacionados con la medicación del estudio

Ejemplo 4: Farmacocinética y farmacodinámica

Después de dosis únicas y múltiples, EMD 525797 mostró un perfil PC no lineal dependiente de la dosis (Figura 2). Después de la primera infusión intravenosa de 1 hora, la $C_{máx}$ de DI17E6 (EMD 525797) se alcanzó generalmente en el plazo de 1-2 horas después del comienzo de la dosis. La semivida de eliminación aumentó con la dosis como consecuencia de la eliminación de EMD 525797 que aumenta con la dosis, mientras que el volumen medio de la distribución siguió siendo constante durante el intervalo de dosis (Tabla 4).

Como se representó en la Figura 2 (Tabla 4), la administración de los pacientes con CPRC de la cohorte 2 con 500 mg / cada 2 semanas alcanzó niveles en suero con IC95, mientras que fracasaron los pacientes de la cohorte 1 con 250 mg / cada 2 semanas. La concentración valle en suero de EMD 525797 en la cohorte 2, 500 mg / cada 2 semanas, está por encima de IC_{95} y alcanza IC_{99} de la vía de CL no lineal (falló 250 mg / cada 2 semanas).

Tabla 4:

	250 mg (N=6)	**500 mg (N=6)**	**1000 mg (N=6)**	**1500 mg (N=6)**
$C_{máx}$, µg/ml, media ± DE	57,1 ± 13,8	131,9 ± 22,8	376,6 ± 64,1	498,8 ± 132,8
$t_{máx}$, h, mediana (intervalo)	1 (1-5)	3 (1-5)	1 (1-4)	1 (1-8)
$C_{mín}$, µg/ml, media ± DE	2,7 ±4,1	28,0 ± 12,3	102,8 ± 28,2	150,7 ± 47,4
V_{ss}, l, media ± DE	4,75 ± 1,19	4,35 ± 0,17	3,36 ±0,36	4,46 ± 1,22
ABC_T, µg/ml * h, media ± DE	6694 + 3746	21225 ±6505	68145 ±12811	87535 ± 21575
Relación_ABC, media ± DE	1,42 ± 0,46	1,37 ± 0,39	1,70 ± 0,36	1,70 ±0,18
Relación_$C_{máx}$, media ± DE	1,11 ±0,17	1,21 ± 0,22	1,25 ± 0,12	1,33 ±0,18

ABC_T, área bajo la curva de concentración-tiempo dentro de un intervalo de dosificación completo; $C_{máx}$, máxima concentración en suero, $C_{mín}$, concentración valle en suero; Relación_ABC, área relativa bajo la curva [ABC_T(Periodo de dosis 3)/ABC_T(Periodo de dosis 1)]; Relación_$C_{máx}$, concentración máxima relativa en suero [$C_{máx}$(Periodo de dosis 3)/$C_{máx}$(Periodo de dosis 1)]; $t_{máx}$, tiempo para alcanzar $C_{máx}$; V_{ss}, volumen aparente de distribución en el estadio estacionario.

Después de dosis múltiples, las concentraciones máximas de DI17E6 (EMD 525797) en suero y la exposición se acumularon de manera dependiente de la dosis hasta un valor máximo (Periodo de dosis 3/ Periodo de dosis 1) de 1,33 y 1,70, respectivamente, a 1500 mg.

En la mayoría de los pacientes, las concentraciones de CTC siguieron estables alrededor de los valores iniciales (datos no mostrados). En dos pacientes, se observaron disminuciones considerables en las concentraciones de CTC aproximadamente 14 y 42 días después del comienzo del tratamiento, respectivamente.

Se detectaron anticuerpos anti-EMD 525797 en 4 de los 25 (16,0 %) pacientes evaluables. Los cuatro pacientes estuvieron en la cohorte de 250 mg; dos pacientes revirtieron a un estado seronegativo después de dos semanas, un paciente no tuvo seguimiento, y un paciente siguió siendo seropositivo durante el periodo de estudio completo.

Ejemplo 5: Células tumorales circulantes (CTC)

La evaluación de células tumorales circulantes (CTC) usando CellSearch ha sido aclarada por la Administración de Alimentos y Medicamentos como un factor pronóstico para pacientes con cáncer de próstata metastásico. Varios grupos han mostrado que se detectan CTC a alta frecuencia en CPRC y se correlacionan con desenlaces clínicos (de Bono et al. 2008, Clin Cancer Res, Scher et al. The Lancet 2009).

En la Figura 1 se representa el efecto de DI17E6 en células tumorales circulantes (CTC). El paciente N.º 2002 de la cohorte con una dosis de 500 mg cada 2 semanas muestra una disminución en CTC. Otros pacientes tuvieron originalmente nivel bajo de CTC y, por tanto, ningún cambio significativo después de 3 infusiones en la semana 7. Este efecto no se observó en la cohorte 1 con 250 mg cada dos semanas, donde puede observarse un pronunciado aumento en 5 de los 7 pacientes en la semana 7.

Ejemplo 6: Marcadores óseos

La resorción ósea es responsable de la principal morbilidad en el cáncer de próstata. Los acontecimientos esqueléticos son importantes en la progresión del cáncer de próstata. Se evaluaron marcadores para evaluar la resorción ósea y la formación de hueso en el estudio. Se realizó una correlación por pares para todos los marcadores por cohorte y se observó un posible efecto de la dosis para la cohorte II.

Los marcadores óseos se agrupan juntos en la cohorte II y no en la cohorte I. El significado biológico no es completamente, pero esto podría indicar un efecto de la dosis en relación con los marcadores óseos en el tratamiento del cáncer de próstata con DI-17E6. Podría ser que DI-17E6 "normalizara" la actividad ósea de manera

que los marcadores de resorción ósea y los marcadores de formación de hueso estuvieran regulados de una forma más equilibrada más próxima a un estado normal que en el estado de enfermedad. Se ha mostrado que en CPRCm los marcadores de resorción ósea se expresan frecuentemente en exceso. Biomarcadores destacados que pueden observarse en el contexto de la administración de DI17E6 son ADAMTS-1, STC1, IL6 e IL8.

Como se representó en la Figura 7, se comparan dos niveles de dosis (250 mg y 500 mg). La dosis de 500 mg muestra tres agrupaciones (vista derecha del cuadro del nivel de dosis 2=500 mg) de una correlación por pares.

Ejemplo 7: Cambio en el nivel de PSA y puntuación de dolor por el tratamiento con DI17E6

Las Figuras 4A y 5A muestran el cambio de niveles de PSA en suero en dos pacientes durante el tratamiento con 500 mg / cada 2 semanas de DI17E6.

El nivel de PSA está relacionado con el crecimiento tumoral y tiene una correlación positiva con la carga tumoral. Se ha propuesto una disminución de más del 50 % en el nivel de PSA en comparación con el nivel inicial como un criterio de respuesta biológica.

En la práctica clínica, PSA se mide con exactitud y fácilmente. La mayoría de los médicos basan su decisión de continuar el tratamiento en una impresión general del bienestar de los pacientes y en su cinética de PSA.

Dos pacientes (véanse las graficas de los sujetos 2001 y 2002) de la cohorte de dosis de 500 mg muestran una disminución de más de 8 veces de los valores de PSA durante el tratamiento en comparación con los valores iniciales (Fig. 4A, 5A).

paciente	preselección	w1d1	w3d15	w5d29	w7d43
1002	104,4	130,5	169,7	195,3	222
1004	5,7	5,9	11,3	8,7	6,6
1005	34,3	44,7	46,6	47	48,5
1006	1914	162 2	1572	1531	1448
1001	60,1	68,1	88,9	123,9	167,2
1008	472	609,5	821,5		
2001	77,5	83,3	81,5	129,6	111,3
2002	4774	6699	6500	5943	7878
2005	91,1	94,3	135,6	137,9	148,66
2007	28,9	25	33,3	40,4	
2003	150,4	171,1	212,1	259,2	
2009	1723	1788	2194	2694	3155
3003	83,00	84,40	102,60	108,50	109,50
3004	152,40	156,90	206,30	208,50	279,60
3001	354,80	450,50	539,60	528,00	
3005	173,00	167,50	195,70	182,10	241,00
3006	2273,00	2337,00	2848,00	3430,00	3492,00
3002	49,90	59,70	84,10	100,00	63,80
4002	346,00	426,00	432,00	555,00	547,00
4003	2182,00	2495,00	2320,00	2731,00	2668,00
4004	238,00	290,00	294,00	236,00	319,00
4005	114,10	150,30	216,00	353,50 .	568,10
4009	1589,00	1458,00	1342,00	1167,00	1084,00
4011	481,20	534,70		690,40	627,40

Tabla 5 Valores de PSA de todos los sujetos desde la preselección hasta la semana 7.

Se evaluó la interferencia de dolor usando el Cuestionario breve de dolor (BPI). Se usó BPI para evaluar la interferencia de dolor con lo siguiente: (a) actividad general, (b) estado de ánimo, (c) capacidad para caminar, (d) trabajo normal, (e) relaciones con otras personas, (f) sueño y (g) disfrute de la vida. La puntuación total para la interferencia de dolor se calculó como: (Puntuación media de preguntas disponibles) x (7/número de preguntas disponibles). Si estuvieron ausentes cuatro o más preguntas, la puntuación total de interferencia de dolor se fijó como ausente.

La progresión de la puntuación de dolor durante la administración se representa en las Figuras 4B, 5B. Puede

observarse comparando con la progresión de PSA (Fig. 4A, 5A) que durante el tratamiento con DI17E6 la mejora del dolor se correlaciona con la disminución del nivel de PSA. El aumento de la puntuación de dolor en la Fig. 4B entre los días 276 y 296 fue debido a un acontecimiento de artralgia independiente del efecto del fármaco.

Ejemplo 8: Disminución del tumor primario y lesiones de tejido blando (ganglios linfáticos)

Se realizaron gammagrafía óseas y tomografías computerizadas (TAC) para detectar enfermedad estable/respuesta. Los sujetos con progresión en la exploración ósea o TAC usando los criterios de PCWG2 y RECIST detuvieron el tratamiento.

Algunos pacientes mostraron una disminución clínicamente significativa en el tumor primario (próstata) y lesiones diana (ganglios linfáticos). El TAC que ilustra el encogimiento de tanto las lesiones primarias como diana se presenta en la Figura 6.

Tabla 6: Paciente 2001, 500 mg/q2w, remisión parcial en el tumor primario y en lesiones medibles evaluadas en TAC.

Paciente N.º 2001	17.08.2009 Predosis	29.09.2009	28.12.2009	25.03.2010
Ganglio linfático (LN) inguinal derecho	38 x 36	38 x 28	16 x 13	17 x 10
LN retro-	30 x 19	31 x 19	16 x 5	8 x 3
LN ilíaco derecho	22 x 15	24 x 16	13 x 4	10 x 4
Primario de próstata	4,7 x 5 cm			3,1 x 3,3 cm

La respuesta se evaluó por TAC/IRM y se documentó según los Criterios de evaluación de respuestas en tumores sólidos (RECIST). En el nivel inicial, las lesiones tumorales se clasificaron como medibles o no medibles basándose en la capacidad para medir la lesión con exactitud en al menos una dimensión. La progresión de la enfermedad se definió como al menos un aumento del 20 % en la suma del diámetro más largo de lesiones medibles en comparación con el mínimo o la aparición de nuevas lesiones.

Se evaluaron las medidas de eficacia secundaria en la preselección y durante todo el estudio (PSA y puntuación total de interferencia de dolor) o en la semana 6 (evaluación de la respuesta), y a intervalos de 4 o 12 semanas, respectivamente, a partir de aquí para pacientes que continuaron el tratamiento más allá de la semana 6.

REIVINDICACIONES

1. El anticuerpo anti-integrina av DI17E6 para su uso en el tratamiento de pacientes con tumor de próstata que padecen cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), en el que el tratamiento comprende la administración de al menos 500 mg de DI17E6 cada dos semanas por infusión durante un periodo de tratamiento de al menos cuatro meses.

2. El anticuerpo anti-integrina av DI17E6 para el uso según la reivindicación 1, que comprende administrar el anticuerpo anti-integrina av DI17E6 en una dosis de 500 - 1000 mg cada dos semanas.

3. El anticuerpo anti-integrina av DI17E6 para el uso según la reivindicación 1, en el que el valor de antígeno prostático específico (PSA) puede ser significativamente reducido después de cinco meses de dicho tratamiento.

4. El anticuerpo anti-integrina av DI17E6 para el uso según la reivindicación 1, 2 o 3, en el que el valor de antígeno prostático específico (PSA) puede ser significativamente reducido después de más de cinco meses de dicho tratamiento.

5. El anticuerpo anti-integrina av DI17E6 para el uso según la reivindicación 1, en el que se logró una reducción del valor de antígeno prostático específico (PSA) en dichos pacientes en el plazo de 4-8 meses de tratamiento.

6. El anticuerpo anti-integrina av DI17E6 para el uso según la reivindicación 4 o 5, en el que la reducción del valor de PSA se logra después de 6 meses de tratamiento.

7. El anticuerpo anti-integrina av DI17E6 para el uso según la reivindicación 4, 5 y/o 6, en el que el anticuerpo anti-integrina av DI17E6 se administra en una dosis de 500 - 1000 mg cada dos semanas.

8. El anticuerpo anti-integrina av DI17E6 para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el cáncer está metastatizando.

9. El anticuerpo anti-integrina av DI17E6 para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el cáncer está asociado a metástasis a los ganglios linfáticos.

10. El anticuerpo anti-integrina av DI17E6 para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el cáncer está asociado a metástasis óseas.

11. El anticuerpo anti-integrina av DI17E6 para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 4 - 10, en el que el valor del antígeno prostático específico (PSA) disminuye más de 10 veces durante el tratamiento en comparación con el valor antes de empezar el tratamiento con anticuerpos.

12. Anticuerpo DI17E6 para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en el que el anticuerpo se administra como monoterapia.

Figura 1

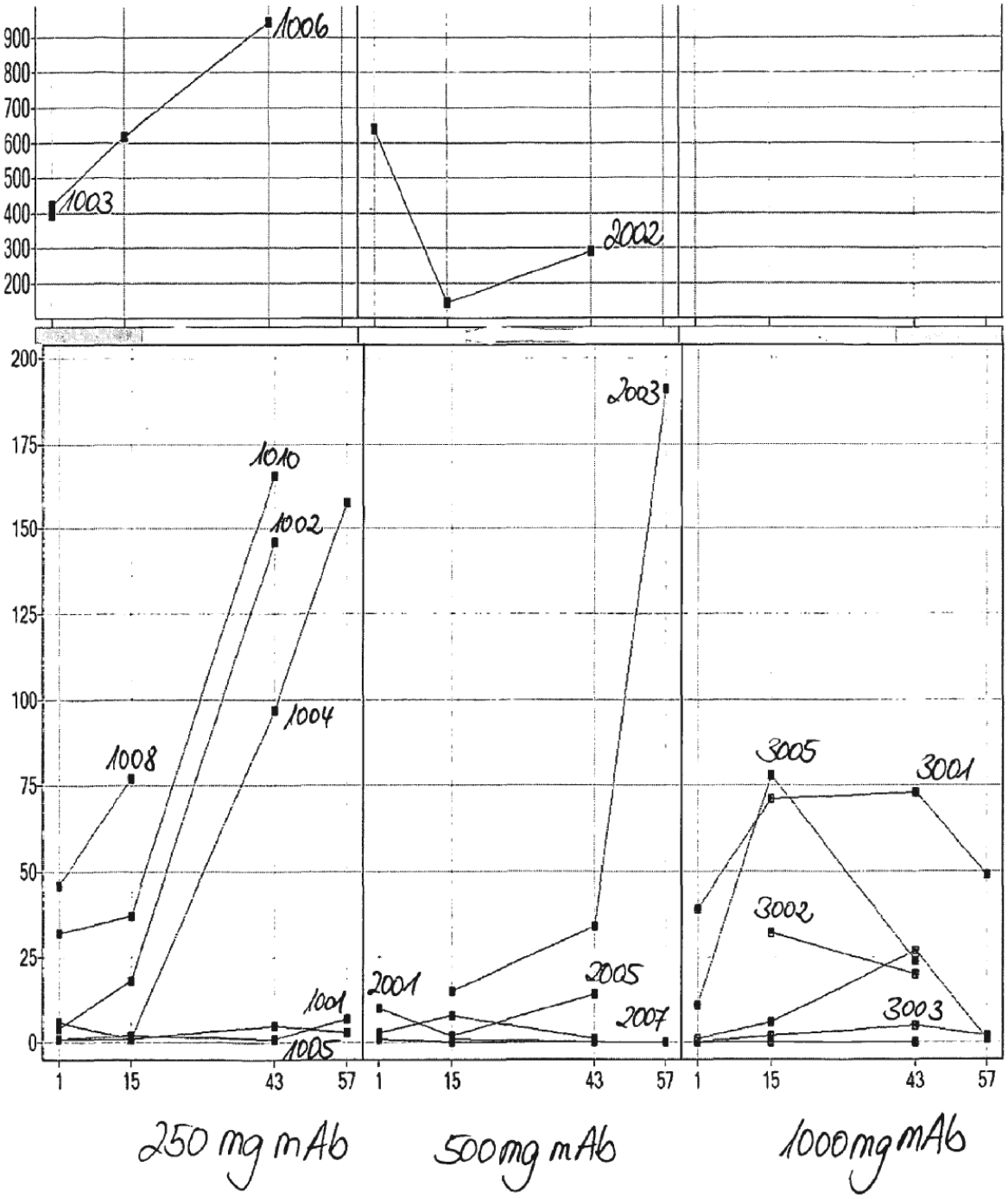

1006
1003
2002
2003
1010
1002
1004
1008
3005
3001
3002
3003
2001
2005
2007
1001
1005
250 mg mAb
500mg mAb
1000mg mAb

Figura 2

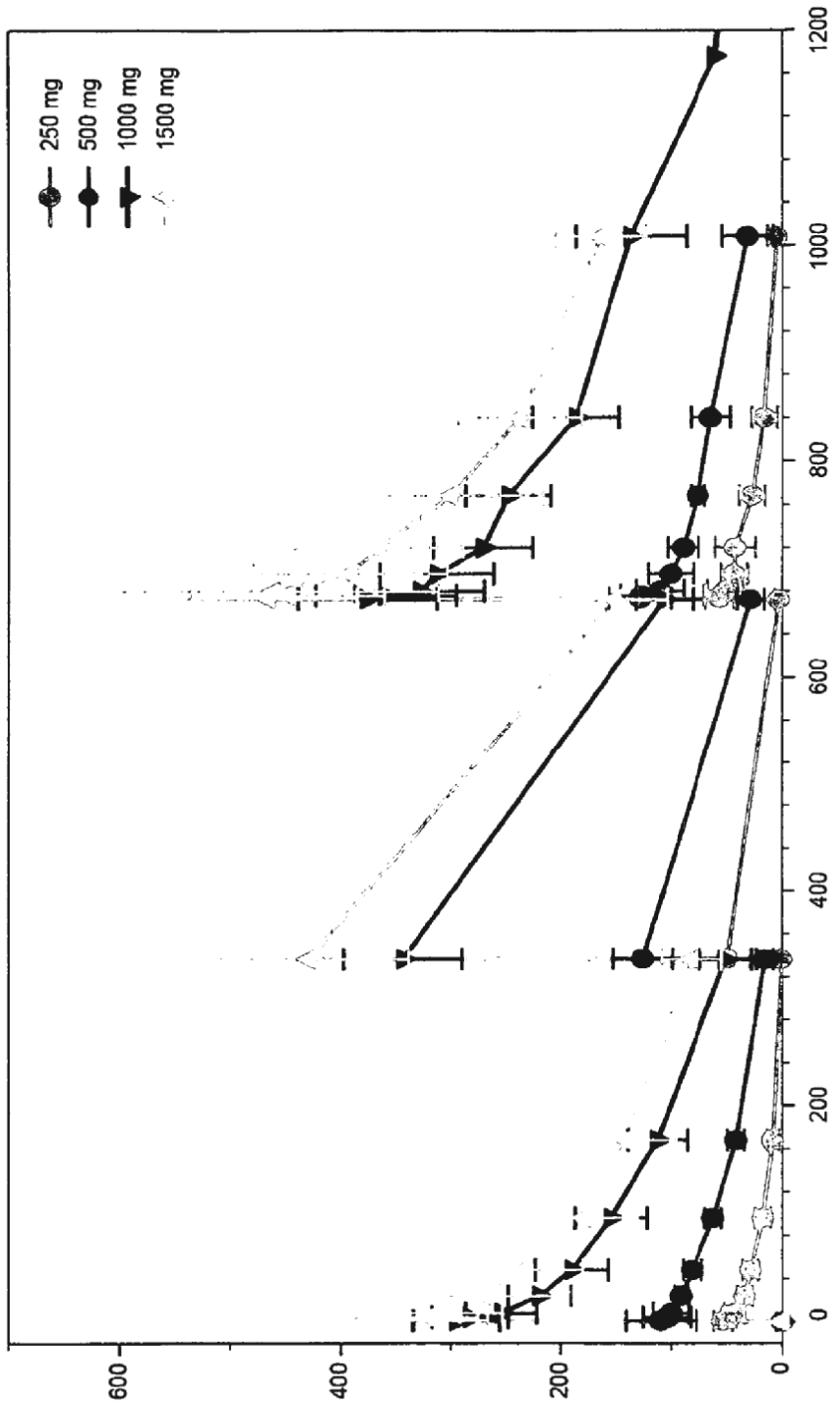

250 mg
500 mg
1000 mg
1500 mg
0
200
400
600
0
200
400
600
800
1000
1200

Figura 3

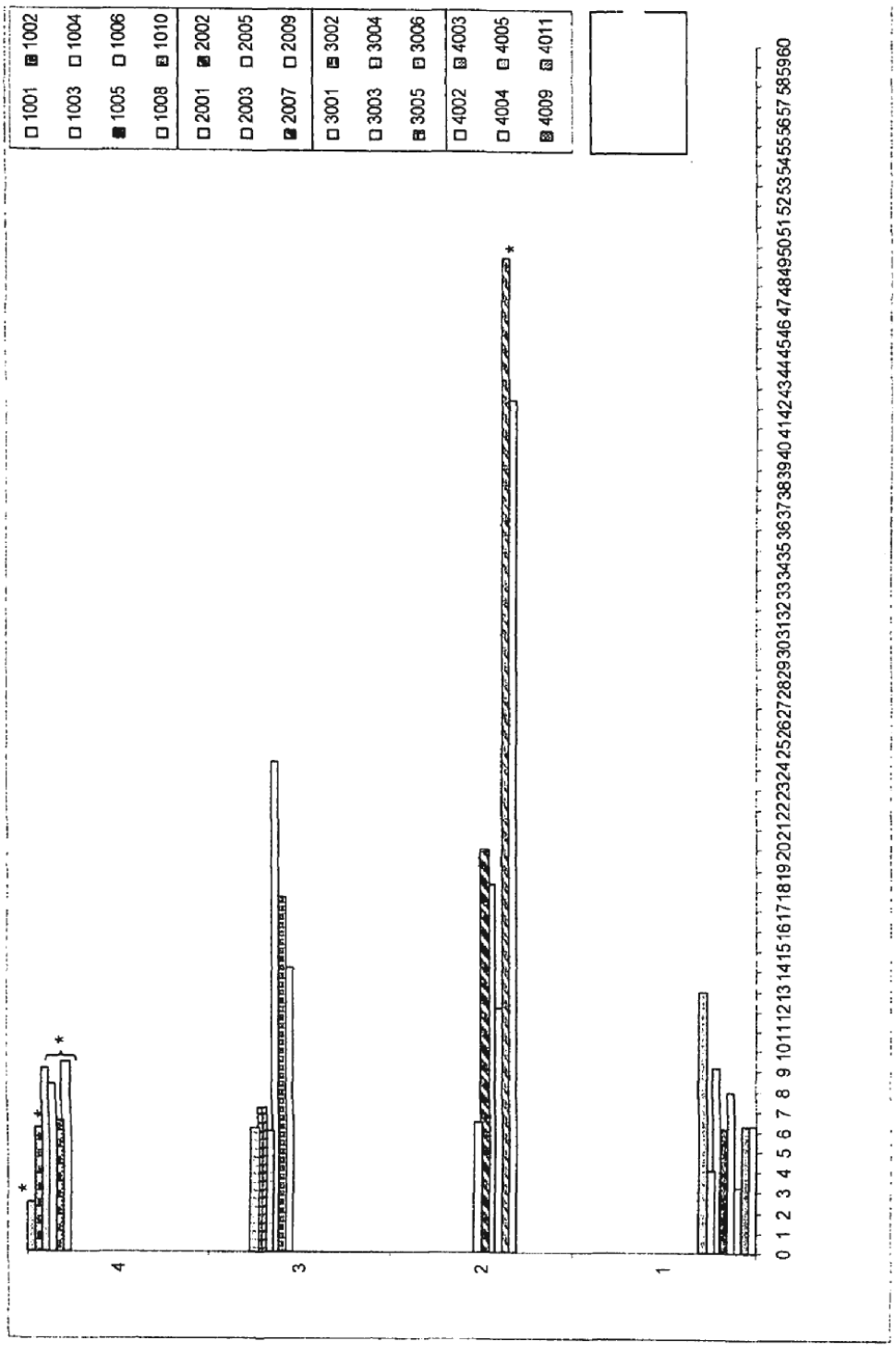

1001 1002
1003 1004
1005 1006
1008 1010
2001 2002
2003 2005
2007 2009
3001 3002
3003 3004
3005 3006
4002 4003
4004 4005
4009 4011
4
3
2
1
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60

Figura 4

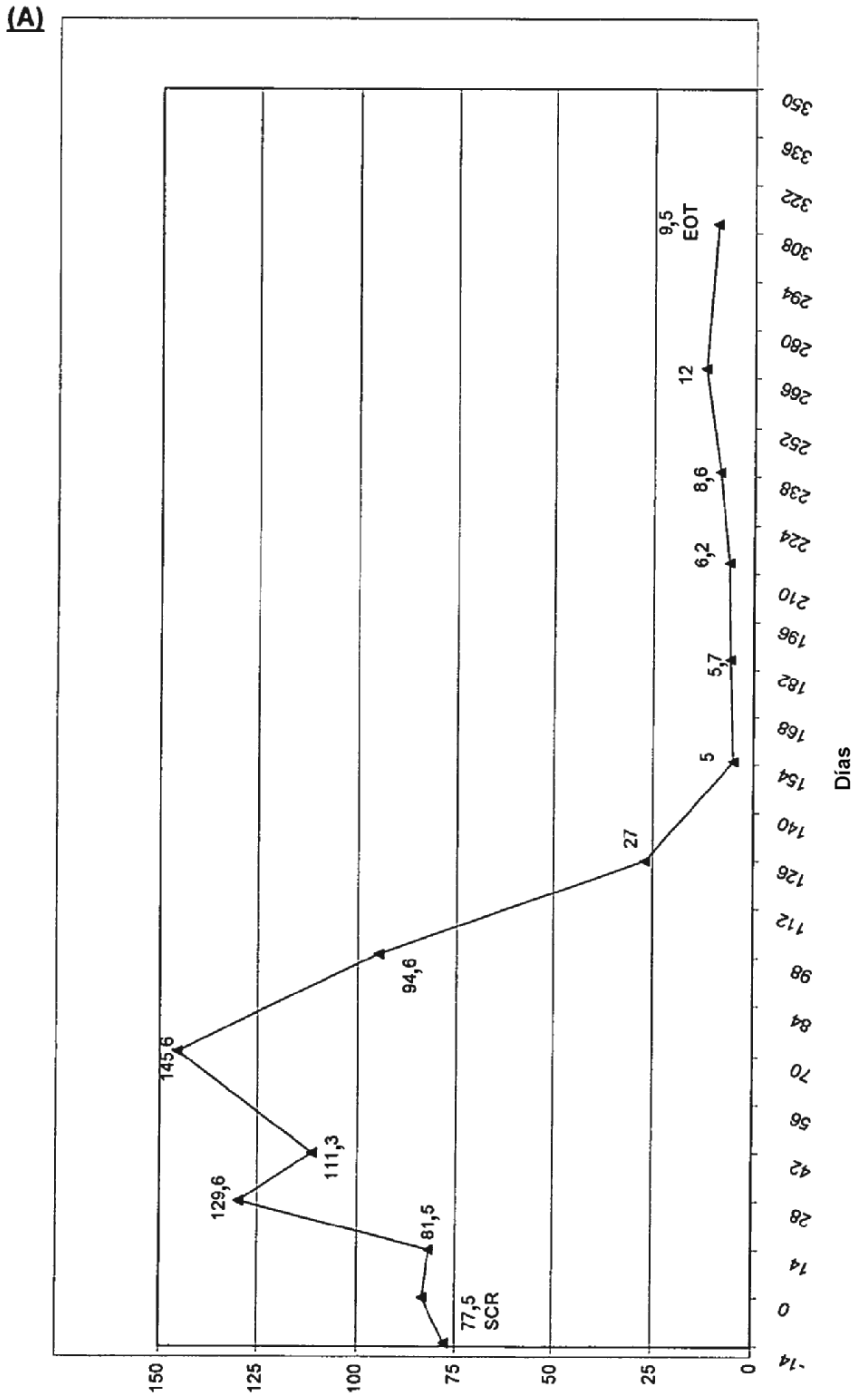

(A)
145,6
111,3
129,6
81,5
77,5
SCR
94,6
27
5
5,7
6,2
8,6
12
9,5
EOT
Dias
150
125
100
75
50
25
0
-14
0
14
28
42
56
70
84
98
112
126
140
154
168
182
196
210
224
238
252
266
280
294
308
322
336
350

Figura 4

(B)

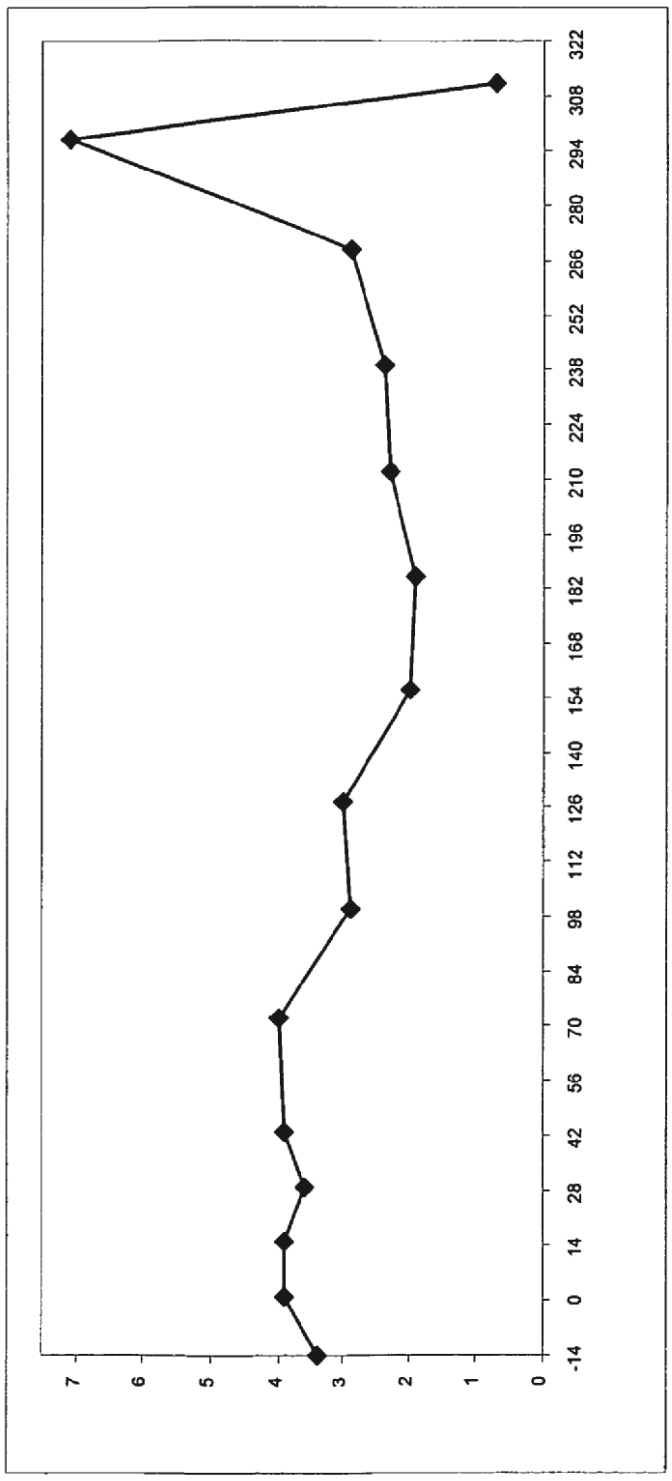

7
6
5
4
3
2
1
0
-14
0
14
28
42
56
70
84
98
112
126
140
154
168
182
196
210
224
238
252
266
280
294
308
322
Días

Figura 5

(A)

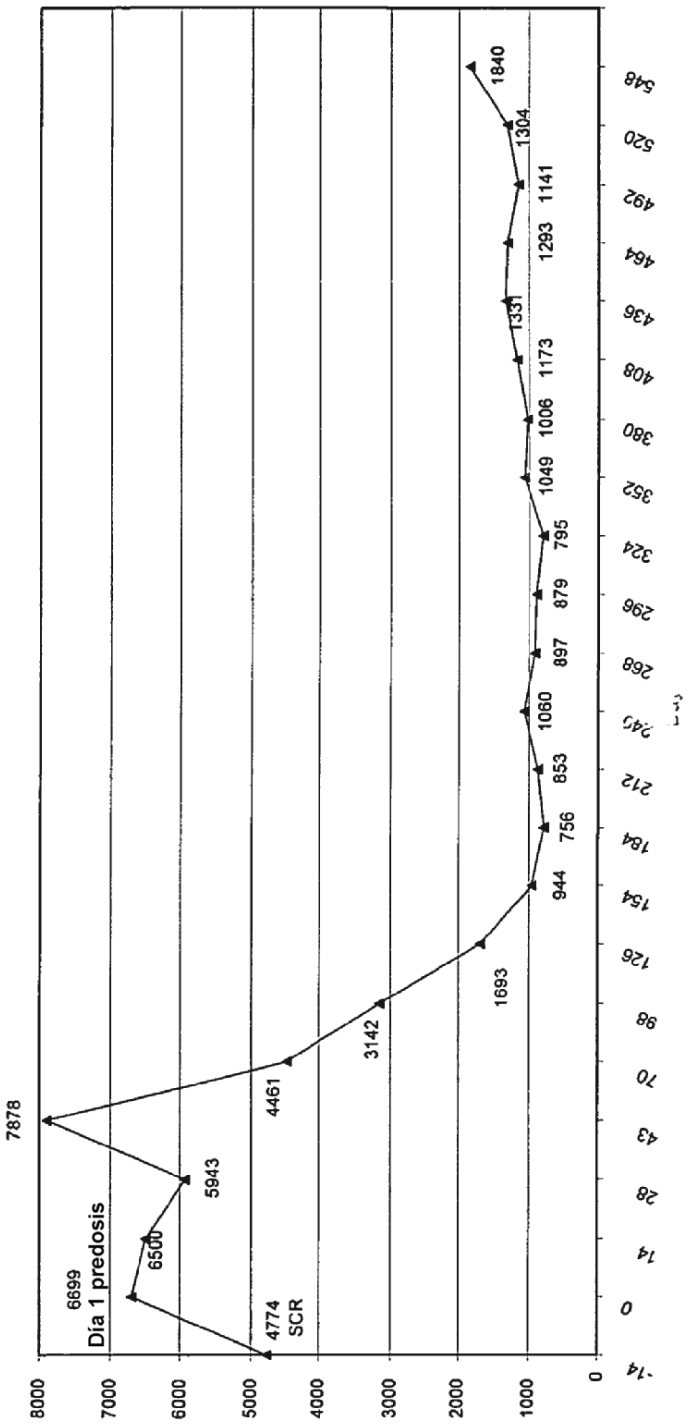

7878
6699
Día 1 predosis
6500
5943
4774
SCR
4461
3142
1693
944
756
853
1060
897
879
795
1049
1006
1173
1331
1293
1141
1304
1840
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
-14
0
14
28
43
70
98
126
154
184
212
240
268
296
324
352
380
408
436
464
492
520
548

Figura 5

(B)

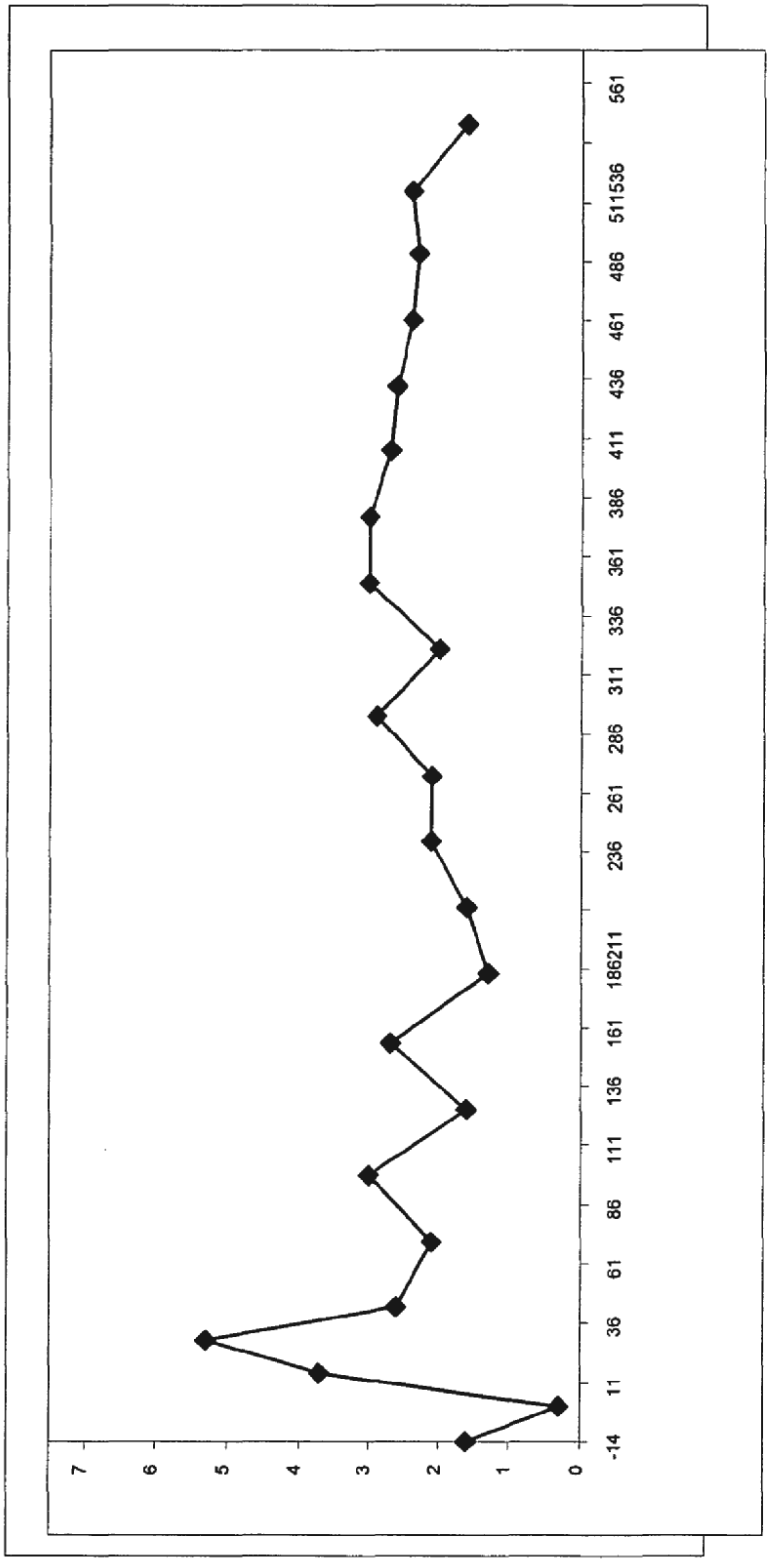

7
6
5
4
3
2
1
0
-14
11
36
61
86
111
136
161
186211
236
261
286
311
336
361
386
411
436
461
486
511536
561

Figura 6

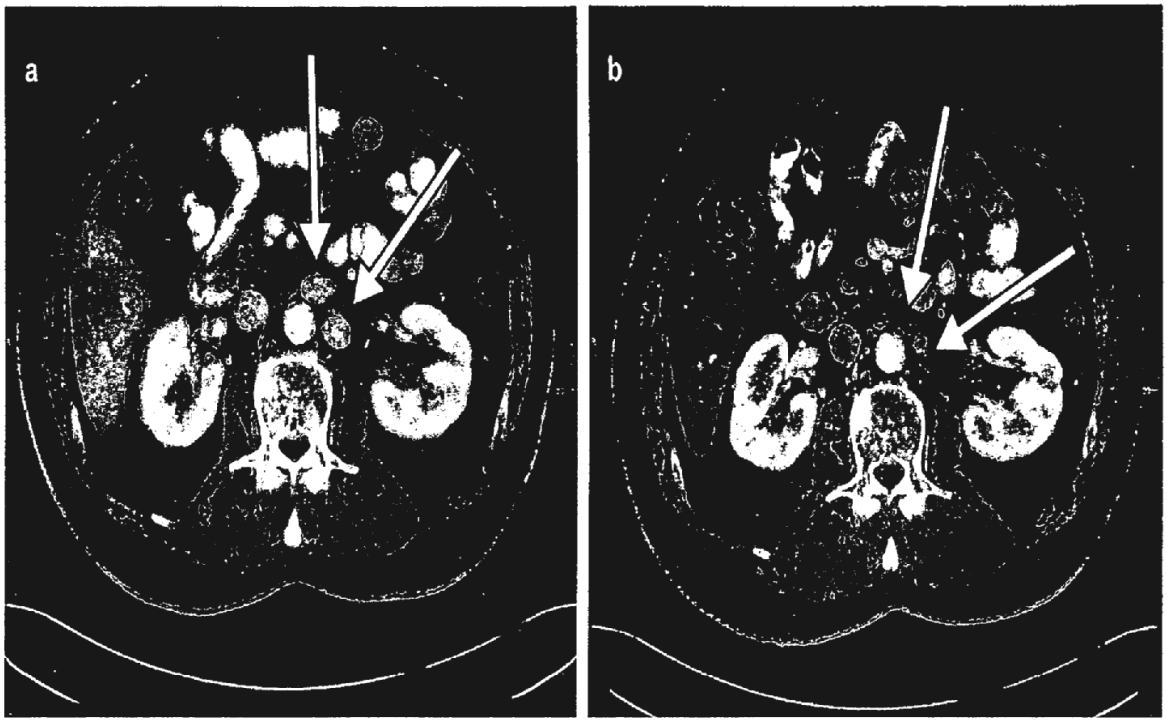
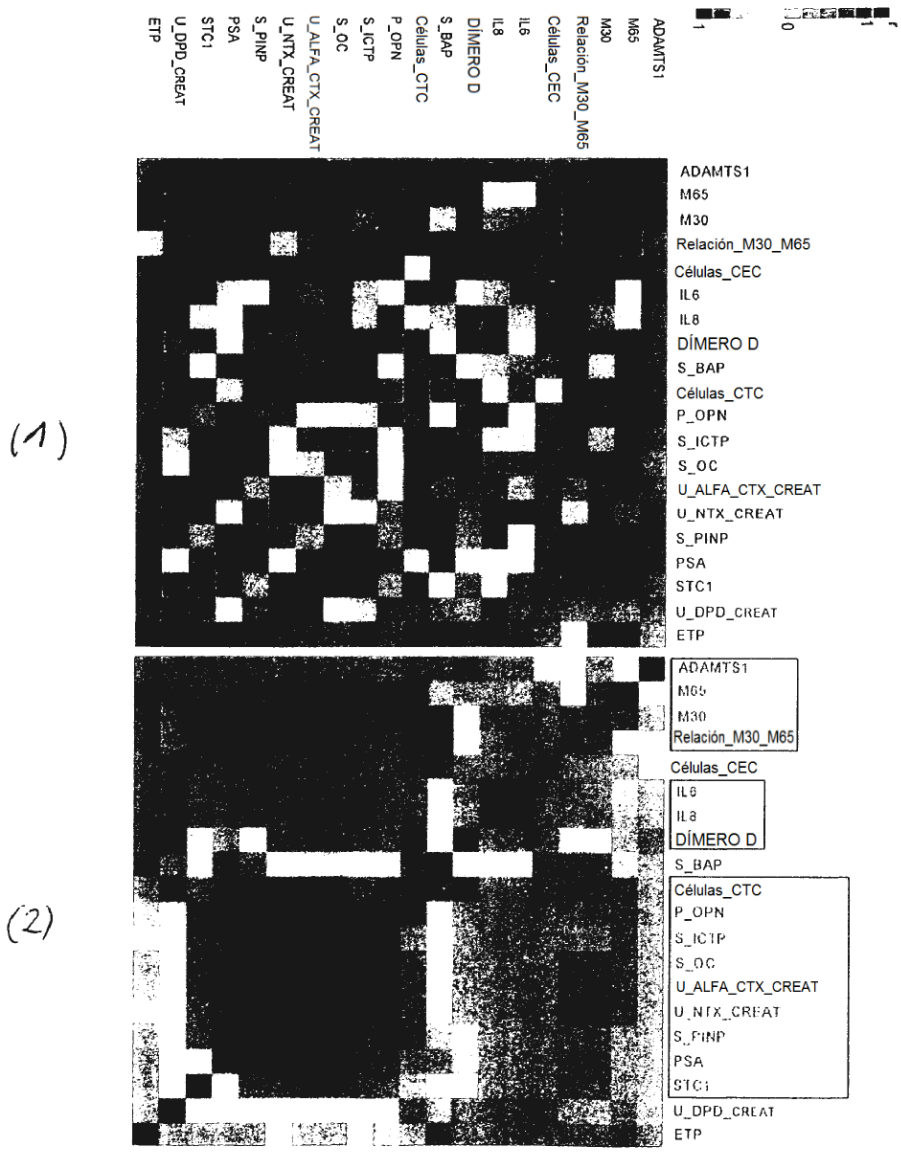


Figura 7


(1)
ADAMTS1
M65
M30
Relación_M30_M65
Células_CEC
IL6
IL8
DÍMERO D
S_BAP
Células_CTC
P_OPN
S_ICTP
S_OC
U_ALFA_CTX_CREAT
U_NTX_CREAT
S_PINP
PSA
STC1
U_DPD_CREAT
ETP
(2)
ADAMTS1
M65
M30
Relación_M30_M65
Células_CEC
IL6
IL8
DÍMERO D
S_BAP
Células_CTC
P_OPN
S_ICTP
S_OC
U_ALFA_CTX_CREAT
U_NTX_CREAT
S_PINP
PSA
STC1
U_DPD_CREAT
ETP