

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 725**

51 Int. Cl.:

A61K 47/60 (2007.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2013 PCT/US2013/072205**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2014 WO14085571**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2013 E 13802833 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 2926137**

54 Título: **Método para evaluar y predecir la eficacia del tratamiento del cáncer de mama con un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada**

30 Prioridad:

28.11.2012 US 201261730900 P

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

18.11.2019

73 Titular/es:

**NEKTAR THERAPEUTICS (100.0%)
455 Mission Bay Boulevard South, Suite 100
San Francisco, CA 94158, US**

72 Inventor/es:

**CHIA, YEN, LIN;
HOCH, UTE;
HANNAH, ALISON y
ELDON, MICHAEL, A.**

74 Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

ES 2 731 725 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

Método para evaluar y predecir la eficacia del tratamiento del cáncer de mama con un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada

Referencia cruzada a solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad según 35 U.S.C. §119(e) de la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 61/730.900 presentada el 28 de noviembre de 2012.

Campo de la invención

Esta invención se refiere (entre otras cosas) al campo de quimioterapia contra el cáncer. Más específicamente, la invención se define por las realizaciones tal como se caracterizan en las reivindicaciones, y como tal la invención implica la evaluación de la respuesta al tratamiento con un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada seleccionado de SN-38 de acción prolongada, irinotecán de acción prolongada, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un sujeto que tiene cáncer de mama, basándose en el nivel del marcador tumoral CA27.29.

Antecedentes de la invención

La topoisomerasa I es una enzima que desempeña un papel importante y crítico en la proliferación celular. Como tal, al inhibir esta enzima, las células altamente proliferativas son preferentemente seleccionadas como diana y son incapaces de propagarse. Por tanto, esta enzima es una diana muy atractiva para agentes quimioterápicos, especialmente en cánceres humanos.

La topoisomerasa I cataliza el desenrollamiento del ADN durante la replicación y transcripción. Véase Pommier *et al.* (1998), *Biochim. Biophys. Acta.* 1400(1-3):83-105 y Wang (1996), *Annu. Rev. Biochem.*, 65:635-92. La actividad de la topoisomerasa I está regulada por la fosforilación, principalmente en residuos de serina (Turman *et al.* (1993) *Biochem. Med. Metab. Biol.*, 50(2):210-25; Coderoni *et al.* (1990), *Int. J. Biochem.* 22(7):737-46; Kaiserman *et al.* (1988), *Biochemistry*, 27(9):3216-22; Samuels *et al.* (1992) *J. Biol. Chem.* 267(16):1156-62), y parece ser necesaria para la formación del complejo inicial entre la enzima y el ADN (Coderoni *et al.* (1990), *Int. J. Biochem.* 22(7):737-46).

Los primeros inhibidores de la topoisomerasa I en ser identificados fueron las camptotecinas. La camptotecina (a menudo abreviada como "CPT") es un alcaloide fitotóxico aislado en primer lugar de la madera y corteza de *Camptotheca acuminata* (*Nyssaceae*). El compuesto tiene un sistema de anillo pentacíclico con un centro asimétrico en el anillo de lactona E con una configuración 20 S. El sistema de anillo pentacíclico incluye una pirrolo[3,4-b]quinolina (anillos A, B y C), una piridona conjugada (anillo D) y una lactona de seis miembros (anillo E) con un grupo 20-hidroxilo. Debido a su insolubilidad en agua, la camptotecina fue inicialmente evaluada clínicamente en forma de una sal de carboxilato soluble en agua que tiene el anillo de lactona abierto para formar la sal de sodio. En un esfuerzo por abordar la escasa solubilidad acuosa asociada con camptotecina y muchos de sus derivados, se han realizado varios esfuerzos sintéticos para derivatizar el anillo A y/o anillo B o esterificar el 20-hidroxilo para mejorar la solubilidad en agua mientras se mantiene la actividad citotóxica. Por ejemplo, topotecán (9-dimetilaminometil-10-hidroxilo CPT), 10-hidroxi-7-etil-camptotecina (también conocida como SN-38, un metabolito que resulta de la hidrólisis de irinotecán) e irinotecán (7-etil-10[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxilo CPT), conocido de otro modo como CPT-11, son derivados de CPT solubles en agua que han mostrado actividad clínicamente útil. Recientemente, se han desarrollado formas de acción prolongada de inhibidores de la topoisomerasa I tales como los anteriores. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 8.263.062 y 7.744.861, Zhao, H., *et al.*, *Bioconjugate Chem.* 2008, 19, 849-859, y Sapra, P., *et al.*, *Haematologica*, 2009; 94(10), 1456-1459. Tales inhibidores de la topoisomerasa I de acción prolongada han demostrado ser eficaces contra una variedad de tumores de xenoinjerto humanos incluyendo el cáncer de mama (Persson, H., *et al.*, AACR-NCI-EORTC Intl Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, 22-26 de octubre de 2007, S. F. CA. Póster n.º C10).

Cada vez más pacientes diagnosticados con cáncer de mama reciben terapia sistémica primaria seguida de cirugía. En determinados cánceres tales como cáncer de mama, la monitorización de la respuesta de un paciente al tratamiento es un componente esencial de la terapia, puesto que el grado de respuesta puede proporcionar información de pronóstico importante relacionada con la supervivencia libre de enfermedad y global. La histopatología proporciona una evaluación precisa de la eficacia del tratamiento basándose en el grado de tumor residual y cambios regresivos dentro del tejido tumoral. Sin embargo, sólo el 20% de los pacientes con cáncer de mama logran una respuesta patológica completa, un hecho que requiere métodos para monitorizar la eficacia terapéutica temprana durante la terapia (Avril, N. *et al.*, *The Journal of Nuclear Medicine*, 50 (5) supl., mayo de 2009, 55S-63S). La identificación temprana de la terapia ineficaz también puede ser útil en pacientes con cáncer de mama metastásico debido al número de opciones de tratamiento paliativo. Los métodos comúnmente usados para evaluar la eficacia temprana en el tratamiento incluyen MRI (obtención de imágenes por resonancia magnética), que es costosa y requiere tanto equipo altamente especializado como expertos altamente capacitados, y métodos basados en radiación tales como CT (tomografía axial computarizada). También se conoce un método para evaluar la

respuesta a la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama basándose en la medición de biomarcadores, tales como, por ejemplo, ALCAM o BCAM (véase el documento WO 2009/059393 A1). También se han descrito métodos para caracterizar un trastorno de la próstata tal como cáncer de próstata basándose en la determinación de la presencia o el nivel de uno o más biomarcadores (véase el documento WO 2011/127219 A1). Métodos nuevos y mejorados para predecir la eficacia terapéutica durante el tratamiento del cáncer de mama, especialmente aquellos que son eficaces, convenientes y rentables, podrían ayudar a individualizar y personalizar el tratamiento, y evitar las quimioterapias ineficaces.

Por tanto, sigue existiendo la necesidad de proporcionar (entre otras cosas) métodos para evaluar y predecir la eficacia de los regímenes de tratamiento del cáncer de mama, en particular en pacientes sometidos a terapia con un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada.

La presente invención busca abordar estas y otras necesidades en la técnica.

Sumario de la invención

La invención se define por las realizaciones tal como se caracterizan en las reivindicaciones. Por tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a un método para evaluar la respuesta al tratamiento con un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada tal como se reivindica.

Más específicamente, se proporciona en el presente documento un método para evaluar la respuesta al tratamiento con un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada seleccionado de SN-38, irinotecán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un sujeto diagnosticado con cáncer de mama, en el que el método comprende las siguientes etapas: (i) determinar el nivel de un marcador tumoral en una muestra de líquido corporal seleccionado de plasma, suero y sangre del sujeto para proporcionar un nivel de referencia del marcador tumoral, en donde el marcador tumoral es CA27.29, (ii) determinar el nivel del marcador tumoral en una muestra de líquido corporal del sujeto tras un tratamiento de dicho sujeto durante un periodo de tiempo de al menos dos semanas mediante la administración de una cantidad de dosificación del inhibidor de la topoisomerasa I de larga duración en una pauta posológica, en el que el líquido corporal es el mismo que en la etapa (i), (iii) correlacionar el nivel del marcador tumoral en la etapa (ii) con la respuesta del cáncer de mama al tratamiento con el inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada, en el que en el caso de un nivel del marcador tumoral en la etapa (ii) que o bien no está cambiado o bien está reducido con respecto al nivel de referencia en la etapa (i), se determina una respuesta positiva al tratamiento, y en el caso de un nivel de marcador tumoral en la etapa (ii) que está aumentado con respecto al nivel de referencia en la etapa (i), se determina una respuesta negativa al tratamiento.

En una realización adicional relacionada con el método anterior y realizaciones relacionadas, la exposición del cáncer de mama a SN-38 resultante de la etapa de tratamiento se correlaciona con el nivel del marcador tumoral en el sujeto y la eficacia del régimen de tratamiento.

Según aún otro aspecto, la invención se refiere al uso del nivel de marcador tumoral CA27.29 en un líquido corporal seleccionado de sangre, suero y plasma, para predecir la eficacia del tratamiento con un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada, tal como irinotecán de acción prolongada y SN-38 de acción prolongada en un sujeto diagnosticado con cáncer de mama.

También se describe en el presente documento y se relaciona con el método y usos anteriores que el marcador tumoral se usa solo para determinar la respuesta del cáncer de mama al tratamiento con el inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada.

En una realización relacionada con el método para evaluar la respuesta al tratamiento con un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada en un sujeto diagnosticado con cáncer de mama, el nivel de referencia del marcador tumoral en la etapa (i) se eleva por encima de niveles iniciales normales. En una o más realizaciones relacionadas, el marcador tumoral es CA27.29 y el nivel de referencia de CA27.29 es mayor de 38 U/ml.

En aún otra realización relacionada con el método anterior, la duración del tratamiento se selecciona de uno de los siguientes: al menos 3 semanas; al menos 6 semanas, y al menos 12 semanas.

En aún una realización adicional, el nivel del marcador tumoral se determina mediante un inmunoensayo.

En aún una realización adicional del método, una reducción en el nivel del marcador tumoral de al menos el 25% en la semana 6 muestra una correlación positiva con la supervivencia libre de evolución en el sujeto de al menos 4 meses.

En aún una realización adicional del método, la etapa (ii) se repite opcionalmente, o bien tras el tratamiento adicional con el inhibidor de topoisomerasa I de acción prolongada o bien tras el cese del tratamiento.

En aún una realización adicional del método, en el caso de determinar una respuesta negativa al tratamiento en la

etapa (iii), se altera o bien la cantidad de dosificación o bien la pauta posológica o ambos.

En una realización adicional relacionada con los aspectos y usos anteriores de la invención, y realizaciones relacionadas, el sujeto tiene cáncer de mama metastásico.

También se describe en relación con los aspectos y usos anteriores de la invención y realizaciones relacionadas que el sujeto no ha respondido a tratamiento quimioterápico previo para el cáncer de mama. En una realización relacionada con lo anterior, el sujeto no ha respondido a tratamiento quimioterápico previo con un taxano tal como docetaxel o paclitaxel. Como aún otro ejemplo relacionado con lo anterior, el sujeto no ha respondido a tratamiento quimioterápico previo con un agente quimioterápico basado en platino tal como cisplatino.

En el presente documento en relación con el método y usos anteriores, se describe que el inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada comprende un compuesto inhibidor de la topoisomerasa I que está modificado por unión liberable covalente a uno o más polímeros solubles en agua. Tal como se reivindica, los compuestos inhibidores de la topoisomerasa I de acción prolongada a modo de ejemplo incluyen SN-38 modificado por unión liberable covalente a uno o más polímeros solubles en agua e irinotecán modificado por unión liberable covalente a uno o más polímeros solubles en agua.

En el presente documento en relación con el método y usos anteriores, se describe que el uno o más polímeros solubles en agua unidos al inhibidor de la topoisomerasa I se seleccionan de poli(alquilenglicol), poli(alcohol olefínico), poli(vinilpirrolidona), poli(hidroxiálquilmacrilamida), poli(hidroxiálquilmacrilato), poli(sacárido), poli(ácido α -hidroxilo), poli(ácido acrílico), poli(alcohol vinílico), polifosfaceno, polioxazolona, poli(N-acrililormorfolina), o copolímeros o terpolímeros de los mismos. Tal como se reivindica, el polímero soluble en agua es un poli(etilenglicol).

Los compuestos inhibidores de la topoisomerasa I de acción prolongada ilustrativos para su uso en el método incluyen pentaeritritol-de-cuatro-brazos-(irinotecán unido a acetato de polietilenglicol-1-metileno-2-oxo-vinilamino) y tetrakis[(4S)-4,11-dietil-9-hidroxi-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahidro-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-4-il]N,N',N'',N'''-({ α , α' , α'' , α''' -[oxibis(propano-3,1,2-triil)]tetrakis[poli(oxietileno)]}tetrakis[oxi(1-oxoetileno)])tetraglicinato.

Además, pueden usarse sales mixtas (tales como una sal mixta de TFA-HCl) y sales hidrohállicas (por ejemplo, sales clorhídricas) de lo anterior.

En aún una realización adicional del método y realizaciones relacionadas, en la etapa (i), el nivel del marcador tumoral se determina antes del tratamiento con el inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada.

Tal como se reivindica, la muestra de líquido corporal en las etapas (i) y (ii) se selecciona de plasma, suero y sangre.

Cada una de las características de la invención descritas en el presente documento pretende aplicarse por igual a cada una y todas las realizaciones tal como se describe en el presente documento, a menos que se indique lo contrario.

En la siguiente descripción y reivindicaciones se exponen realizaciones de la invención adicionales.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1A y 1B muestran el cambio (%) en los perfiles de CA27.29 en suero después de la administración de 145 mg/m² de PEG-gli-irino-20K de cuatro brazos q14d (Figura 1A) o q21d (Figura 1B), donde n es igual al número de muestras evaluables de CA27.29 disponibles después de cada ciclo, tal como se describe en el Ejemplo 2.

Las Figuras 2A, 2B y 2C son ejemplos de perfiles de CA27.29 típicos a lo largo del tiempo para pacientes individuales tratados tal como se describe en el Ejemplo 1, donde los valores observados se corresponden con los círculos y los niveles de CA27.29 predichos individuales se corresponden con las líneas continuas.

La Figura 3 es un diagrama con proyecciones de concentraciones de SN-38 (ng/ml) a lo largo del tiempo tras el tratamiento inicial para tanto los regímenes de dosificación q14d como q21d basándose en el modelo descrito en el Ejemplo 3, donde la línea continua representa el régimen q14d y la línea discontinua representa el régimen q21d.

Las Figuras 4A-4D son diagramas que ilustran el cambio observado en CA27.29 en suero en porcentaje a lo largo del tiempo tras la dosificación inicial de un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada ilustrativo para pacientes individuales en cada grupo de respuesta tal como se describe en los ejemplos. La Figura 4A se corresponde con pacientes con RECIST CR o PR (n=15); la Figura 4B se corresponde con pacientes con RECIST SD de más de o igual a 6 meses (n=5); la Figura 4C se corresponde con pacientes con RECIST SD de menos de 6 meses (n=11); y la Figura 4D se corresponde con pacientes con RECIST PD (n=10).

La Figura 5 es un diagrama de disminuciones máximas observadas en CA27.29 basándose en criterios de respuesta RECIST para pacientes con cáncer de mama tratados con un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada

ilustrativo tal como se describe en los Ejemplos 1-3.

Descripción detallada de la invención

5 Definiciones

Tal como se usa en esta memoria descriptiva, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen los referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

10 Al describir y reivindicar la presente invención, se usará la siguiente terminología según las definiciones que se describen a continuación.

15 “Polímero no peptídico soluble en agua” se refiere a un polímero que es al menos 35% (en peso) soluble, preferiblemente más del 70% (en peso), y más preferiblemente de más del 95% (en peso) soluble en agua a temperatura ambiente. Normalmente, una preparación acuosa sin filtrar de un polímero “soluble en agua” transmite al menos el 75%, más preferiblemente al menos el 95%, de la cantidad de luz transmitida por la misma disolución después del filtrado. Sin embargo, lo más preferido es que el polímero soluble en agua sea al menos 95% (en peso) soluble en agua o completamente soluble en agua. Con respecto a ser “no peptídico”, un polímero no es peptídico cuando tiene menos del 35% (en peso) de residuos de aminoácidos.

20 Los términos “monómero”, “subunidad monomérica” y “unidad monomérica” se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a las unidades estructurales básicas de un polímero. En el caso de un homopolímero, una única unidad estructural de repetición forma el polímero. En el caso de un copolímero, se repiten dos o más unidades estructurales, o bien en un patrón o bien al azar, para formar el polímero. Polímeros preferidos usados en relación con la presente invención son homopolímeros. El polímero no peptídico soluble en agua comprende uno o más monómeros unidos en serie para formar una cadena de monómeros.

30 “PEG” o “polietilenglicol”, tal como se usa en el presente documento, pretende abarcar cualquier poli(óxido de etileno) soluble en agua. A menos que se indique lo contrario, un “polímero de PEG” o un polietilenglicol es uno en el que sustancialmente todas (preferiblemente todas) las subunidades monoméricas son subunidades de óxido de etileno, aunque el polímero puede contener distintos restos de ocupación de extremo o grupos funcionales, por ejemplo, para conjugación. Los polímeros de PEG para su uso en la presente invención comprenderán una de las dos siguientes estructuras: “ $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ ” o “ $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n-1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ”, según si se ha(n) desplazado o no el/los oxígeno(s) terminal(es), por ejemplo, durante una transformación sintética. Tal como se comentó anteriormente, para los polímeros de PEG, la variable (n) oscila entre aproximadamente 3 y 4000, y los grupos terminales y la arquitectura del PEG global pueden variar.

40 “Ramificado”, en referencia a la geometría o estructura global de un polímero, se refiere a un polímero que tiene dos o más “brazos” de polímero que se extienden desde un punto de ramificación.

45 Un enlace “fisiológicamente escindible” o “hidrolizable” o “degradable” o “liberable” es un enlace relativamente lábil que reacciona con agua (es decir, se hidroliza) en condiciones fisiológicas. La tendencia de un enlace a hidrolizarse en agua puede depender no sólo del tipo general de unión que conecta dos átomos dentro de una molécula dada sino también de los sustituyentes unidos a estos átomos. Las uniones débiles o inestables hidrolíticamente apropiadas incluyen pero no se limitan a éster de carboxilato, éster de fosfato, anhídridos, acetales, cetales, aciloxialquil éter, iminas, ortoésteres, péptidos, oligonucleótidos, tioésteres y carbonatos.

50 Una “unión enzimáticamente degradable” significa una unión que se somete a degradación mediante una o más enzimas.

55 Una unión o enlace “estable” se refiere a un enlace químico que es sustancialmente estable en agua, es decir, no experimenta hidrólisis en condiciones fisiológicas en ningún grado apreciable a lo largo de un periodo prolongado de tiempo. Los ejemplos de uniones hidrolíticamente estables incluyen pero no se limitan a lo siguiente: enlaces carbono-carbono (por ejemplo, en cadenas alifáticas), éteres, amidas, uretanos, aminas, y similares. Generalmente, una unión estable es una que presenta una tasa de hidrólisis de menos de aproximadamente el 1-2% al día en condiciones fisiológicas. Las tasas de hidrólisis de enlaces químicos representativos pueden encontrarse en la mayoría de libros de texto de química convencionales.

60 “Sustancialmente” o “esencialmente” significa casi total o completamente, por ejemplo, el 95% o más, más preferiblemente el 97% o más, todavía más preferiblemente el 98% o más, incluso más preferiblemente el 99% o más, aún todavía más preferiblemente el 99,9% o más, siendo más preferido el 99,99% o más de alguna cantidad dada.

65 “Excipiente farmacéuticamente aceptable” o “portador farmacéuticamente aceptable” se refiere a que un componente que puede incluirse en las composiciones de la invención no provoca efectos toxicológicos adversos significativos a un paciente.

El término “paciente”, se refiere a un organismo vivo que padece o es propenso a un estado que puede evitarse o tratarse mediante la administración de un compuesto de la invención tal como se describe en el presente documento, e incluye tanto seres humanos como animales.

5 Resumen

Tal como se indicó anteriormente, la presente invención se define por las realizaciones tal como se caracterizan en las reivindicaciones. Tal como se describe en el presente documento, implica (entre otras cosas) la evaluación de la respuesta al tratamiento con un inhibidor de la topoisomerasa I de larga duración seleccionado de SN-38, irinotecán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un sujeto que tiene cáncer de mama, basándose en el nivel de marcador tumoral CA27.29.

Los marcadores tumorales son sustancias que están asociadas con un tumor maligno. Los producen o bien células tumorales (derivadas de tumor) o bien el organismo en respuesta a células tumorales (asociadas a tumor). Son normalmente sustancias que se liberan en la circulación y, por tanto, pueden medirse. En 2007, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) publicó recomendaciones actualizadas para el uso de marcadores tumorales en la prevención, cribado, tratamiento y vigilancia de cáncer de mama. La actualización se basó en la revisión y análisis de datos publicados desde 1999 (Harris L, *et al.*, J Clin Oncol 2007, 25:5287-5312).

Dos biomarcadores que están muy asociados con el cáncer de mama son los antígenos cancerígenos 15.3 y 27.29, comúnmente denominados CA15.3 y CA27-29. Ambos derivan del gen MUC1. Basándose en las recomendaciones actualizadas publicadas por la ASCO en 2007, los datos presentes (i) son insuficientes para recomendar o bien CA15.3 o bien CA27-29 para el cribado, diagnóstico y estadificación, (ii) no respaldan el uso de CA15.3 o CA27-29 para monitorizar pacientes en busca de recidiva tras terapia primaria de cáncer de mama, y (iii) son insuficientes para recomendar el uso de CA15.3 o CA27.29 solo para monitorizar la respuesta al tratamiento. Junto con la obtención de imágenes para el diagnóstico, historial y examen físico, estos marcadores tumorales pueden usarse para monitorizar pacientes con enfermedad metastásica durante la terapia activa. La ASCO proporciona recomendaciones similares (2007) respecto al marcador tumoral CEA en cáncer de mama.

A pesar de las recomendaciones anteriores contra el uso de los marcadores tumorales CA15.3 y CA27.29 para el cribado, diagnóstico, estadificación y monitorización de recidiva tras terapia primaria, y de acuerdo con las directrices de la ASCO (2007) que establecen que tales marcadores tumorales pueden usarse para monitorizar pacientes con enfermedad metastásica durante la terapia activa junto con otros métodos de detección, se observó una tendencia inesperada y sorprendente en los niveles de CA27.29 en suero a lo largo del transcurso del tratamiento con un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada en pacientes diagnosticados con cáncer de mama, véanse, por ejemplo, las Figuras 1A y 1B, y condujo al desarrollo de un modelo matemático que vincula la cinética del antígeno MUC-1 con la exposición a SN-38, tamaño tumoral y RECIST (criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos), para proporcionar de ese modo un método para predecir la respuesta al tratamiento con el inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada en diversos escenarios clínicos. Aunque de ninguna manera se pretende restringirse a la teoría, se cree que la naturaleza de acción prolongada del inhibidor de la topoisomerasa I, en virtud de su capacidad para mejorar la farmacocinética del metabolito activo, SN-38, mediante lo cual se proporciona al tumor sólido exposición mantenida a SN-38 en todo el intervalo de dosificación, contribuye a la correlación observada de la concentración de marcador tumoral MUC-1 con la exposición a SN-38.

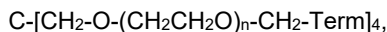
45 Método

El método descrito en el presente documento implica la administración de un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada. Un inhibidor de la topoisomerasa I es de acción prolongada cuando la semivida efectiva del inhibidor de la topoisomerasa I satisface uno o más de los siguientes intervalos: es desde aproximadamente 5 días hasta aproximadamente 60 días; desde aproximadamente 9 días hasta aproximadamente 60 días; desde aproximadamente 13 días hasta aproximadamente 60 días; desde aproximadamente 21 días hasta aproximadamente 60 días; desde aproximadamente 28 días hasta aproximadamente 60 días; desde aproximadamente 35 días hasta aproximadamente 60 días; desde aproximadamente 42 días hasta aproximadamente 60; y desde aproximadamente 49 días hasta aproximadamente 60 días. Los compuestos inhibidores de la topoisomerasa I de acción prolongada a modo de ejemplo para su uso en el método incluyen formas de acción prolongada de camptotecina, derivados de camptotecina y metabolitos tales como camptotecina, topotecán, irinotecán, SN-38, 10-hidroxycamptotecina y 11-hidroxycamptotecina.

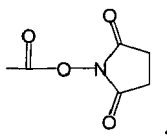
Con respecto a la semivida efectiva de un fármaco tal como un inhibidor de la topoisomerasa I, algunos inhibidores de la topoisomerasa I se metabolizan en SN-38, que puede ser el principal responsable de la actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Por ello, aquellos inhibidores de la topoisomerasa I que se metabolizan en SN-38 a menudo describen sus semividas en términos de la eliminación de SN-38 (en lugar de en la eliminación del inhibidor de la topoisomerasa I en sí). Por tanto, tal como se usa en el presente documento, la semivida “efectiva” de un fármaco inhibidor de la topoisomerasa I es la semivida de la entidad, ya sea el fármaco administrado originalmente o un metabolito del fármaco administrado originalmente, más responsable de la actividad inhibidora de la topoisomerasa I. A modo de ejemplo, la bibliografía divulga que la semivida efectiva de irinotecán (basándose en la eliminación de

SN-38) es de aproximadamente dos días, mientras que la semivida efectiva (de nuevo, basándose en la eliminación de SN-38) de un conjugado polimérico inhibidor de la topoisomerasa es de aproximadamente cincuenta días. Véase, por ejemplo, Kehrer *et al.* (2000) Clin. Can. Res., 6:3451-3458 y Jameson *et al.* (2013) Clin. Can. Res., 19:268-278, respectivamente.

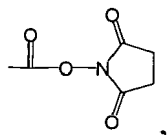
Según la invención, el inhibidor de la topoisomerasa I de larga duración se selecciona de SN-38, irinotecán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos no limitativos y ejemplares de inhibidores de la topoisomerasa I de acción prolongada incluyen compuestos abarcados por la siguiente fórmula:



en la que n, en cada caso, es un número entero que tiene un valor desde 5 hasta 150 (por ejemplo, de aproximadamente 113); y Term, en cada caso, se selecciona del grupo que consiste en -OH, -C(O)OH,

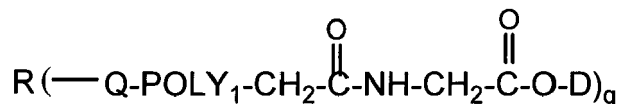


y -NH-CH₂-C(O)-O-Irino, en la que Irino es un residuo de irinotecán, y, en una composición de tales compuestos, al menos el 90% son Irino y el 10% restante se selecciona del grupo que consiste en -OH, -C(O)OH,



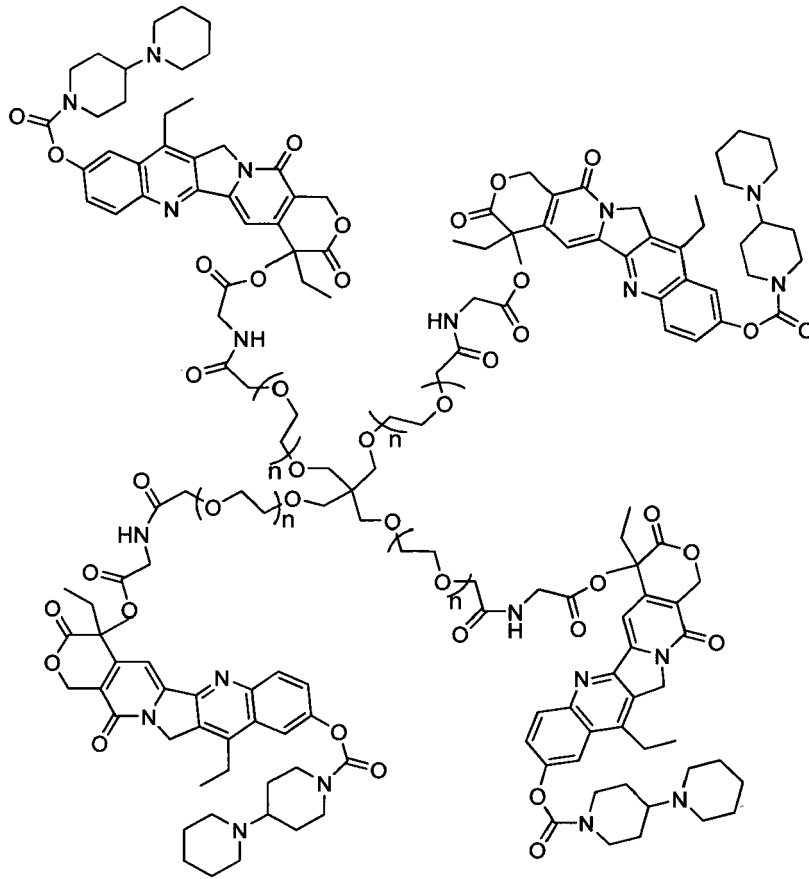
y sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo sales mixtas) de los mismos. Preferiblemente, el irinotecán se modifica en su posición 10, 11 o 20 en el anillo. Estos y otros compuestos y composiciones se describen en la publicación de patente internacional n.º WO 2011/063156.

Más ejemplos no limitativos y ejemplares adicionales de inhibidores de la topoisomerasa I de acción prolongada incluyen compuestos abarcados por la siguiente fórmula:



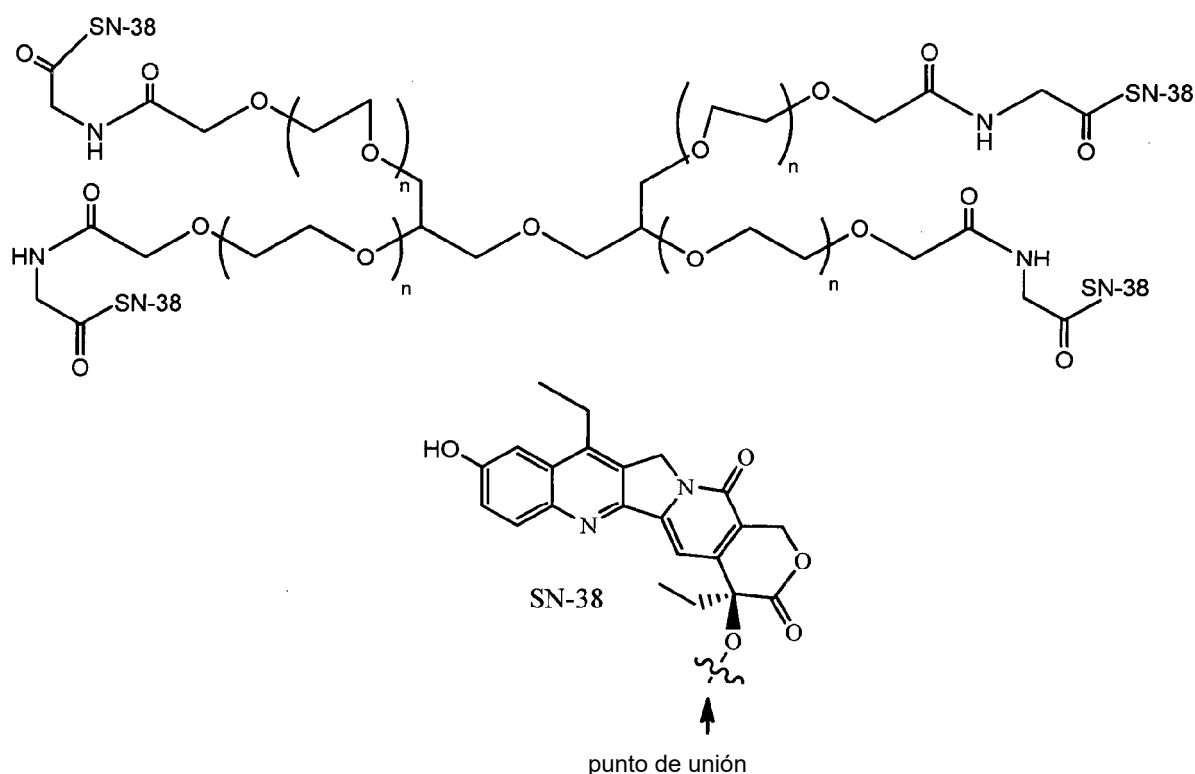
en donde R es un radical orgánico que presenta desde 3 hasta 150 átomos de carbono, Q es un grupo de unión, en la que R, cuando se toma junto con Q para formar R(-Q)_q, es un residuo de un poliol o un politiol tras la eliminación de "q" protones de hidroxilo o tiol, respectivamente para formar un punto de unión para POLY₁; POLY₁ es un polímero no peptídico soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en poli(alquilenglicol), poli(alcohol olefínico), poli(vinilpirrolidona), poli(hidroxialquil-metacrilamida), poli(hidroxialquil-metacrilato), poli(ácido α-hidroxilo), poli(ácido acrílico), poli(alcohol vinílico), polifosfaceno, polioxazolona, poli(N-acriloilmorfolina), y copolímeros o terpolímeros de los mismos, D es una camptotecina unida en su posición 10, 11 o 20 en el anillo, y q tiene un valor desde 3 hasta 50, y sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo sales mixtas) de los mismos.

Por ejemplo, las siguientes estructuras de múltiples brazos basadas en pentaeritritol son ejemplos no limitativos de compuestos que son inhibidores de la topoisomerasa I de acción prolongada:



5 en las que cada n es un número entero que oscila entre 40 y aproximadamente 500 (por ejemplo, aproximadamente 113 y aproximadamente 226), y sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo sales mixtas) de los mismos. Los compuestos anteriores y otros se describen en la patente estadounidense nº 7.744.861, y se consideran “conjugados poliméricos de múltiples brazos basados en pentaeritritol de irinotecán” o un “PBMAPCI.”

10 Los ejemplos no limitativos y ejemplares adicionales de inhibidores de la topoisomerasa I de acción prolongada incluyen compuestos abarcados por la siguiente fórmula



5 en la que cada (n) es un número entero positivo desde aproximadamente 28 hasta aproximadamente 341 y cada SN-38 es un residuo de SN-38. Estos y otros compuestos se describen en el documento WO 2007/092646, Saprà *et al.* resumen 145 titulado "Marked therapeutic efficacy of a novel poli(ethylene-glycol) conjugated SN38 conjugate in xenograft models of breast and colorectal cancers", Patnaik *et al.* (2009) Póster C221 presentado en AACR-NCI-EORTC. En relación con el método y usos descritos en el presente documento, el compuesto inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada puede ser firtecán pegol (también conocido como EZN-2208 o tetrakis[4S]-4,11-dietil-9-hidroxi-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahidro-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-4-il]N,N',N'',N'''-({ $\alpha,\alpha',\alpha'',\alpha'''$ -[oxibis(propano-3,1,2-triil)]tetrakis[poli(oxietileno)]tetrakis[oxi(1-oxoetileno)]tetraglicinato).

15 Los ejemplos no limitativos y ejemplares adicionales de inhibidores de la topoisomerasa I de acción prolongada incluyen compuestos inhibidores de la topoisomerasa I tales como irinotecán, topotecán, camptotecina, o SN-38, modificado por unión liberable covalente a uno o más polímeros solubles en agua tales como poli(alquilenglicol), poli(alcohol olefínico), poli(vinilpirrolidona), poli(hidroxiálquilmecrilamida), poli(hidroxiálquilmecrilato), poli(sacárido), poli(ácido α -hidroxilo), poli(ácido acrílico), poli(alcohol vinílico), polifosfaceno, polioxazolina, poli(N-acriloiormorfina), o copolímeros o terpolímeros de los mismos. Preferiblemente, el polímero soluble en agua es un poli(etilenglicol). Las uniones liberables ilustrativas para unión liberable covalente del polímero soluble en agua al inhibidor de la topoisomerasa I incluyen éster de carboxilato, éster de fosfato, anhídridos, acetales, cetales, aciloxialquil éter, iminas, ortoésteres, péptidos y oligonucleótidos.

25 Ensayos para determinar si un compuesto dado puede actuar como inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada pueden determinarse a través de experimentación farmacocinética de rutina por un experto habitual en la técnica.

30 Según el método descrito en el presente documento, en primer lugar, se determina el nivel de un marcador tumoral de antígeno MUC-1 tal como CA27.29 para proporcionar un valor de referencia o de nivel inicial antes del tratamiento con el compuesto inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada. Los niveles del marcador tumoral pueden determinarse en un líquido corporal tal como sangre, suero, plasma u orina. Preferiblemente, el nivel se determina en sangre, plasma o suero.

35 Según el método descrito, el nivel de CA15-3 también puede usarse. Generalmente, CA15-3 se cuantifica con anticuerpos monoclonales o bien usando un radioinmunoensayo basado en un principio de unión competitivo o bien usando un formato sándwich con el método ELISA. Los kits de prueba ELISA para detectar CA15-3 están disponibles de GenWay Biotech Inc. y Panomics.

40 La prueba ELISA de CA15-3 se basa en el principio de un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de fase sólida. El sistema de ensayo utiliza un anticuerpo monoclonal dirigido contra un determinante antigénico distinto en la molécula de CA15-3 intacta y se usa para inmovilización en fase sólida (en los pocillos de microtitulación). Un

anticuerpo de conejo anti-CA15-3 conjugado con peroxidasa de rábano (HRP) se encuentra en la disolución de conjugado anticuerpo-enzima. Se permite que la muestra de prueba reaccione secuencialmente con los dos anticuerpos, dando como resultado que las moléculas de CA15-3 estén entre la fase sólida y anticuerpos ligados a enzimas. Después de dos etapas distintas de incubación durante 1 hora a 37°C, se lavan los pocillos con tampón de lavado para eliminar anticuerpos marcados sin unir. Se añade una disolución de reactivo TMB (3,3',5,5' tetrametil-bencidina) y se incuba durante 20 minutos, dando como resultado el desarrollo de un color azul. El desarrollo de color se detiene con la adición de disolución de detención que cambia el color a amarillo. La concentración de CA15-3 es directamente proporcional a la intensidad de color de la muestra de prueba. Se mide la absorbancia espectrofotométricamente a 450 nm.

También puede determinarse la detección de CA15.3 usando fluoroinmunoensayo ALYGNSA tal como se describe en Chourb, S., *et al.*, *SciRes.*, 3 (8), 524-528 (2011).

Se considera que niveles normales de CA15-3 son de menos de 25 U/ml, por tanto, el nivel de referencia de CA15-3 antes del inicio del tratamiento con el compuesto inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada será generalmente mayor de 25 U/ml en pacientes diagnosticados con cáncer de mama, y más normalmente será generalmente mayor de 30 U/ml.

De manera similar, un kit de prueba ELISA para la detección de CA27.29 está disponible de Antibodies-Online.com. El kit consiste en una placa de microtitulación recubierta previamente con un anticuerpo específico para CA27.29. Se añade un patrón o muestra al pocillo de placa de microtitulación apropiado con una preparación de anticuerpo policlonal conjugado con biotina específico para CA27.29. Se añade avidina conjugada con peroxidasa de rábano (HRP) a cada pocillo de microplaca y se incuba. Luego se añade una disolución de sustrato de TMB (3,3',5,5' tetrametil-bencidina) a cada pocillo, donde sólo aquellos pocillos que contienen CA27.29, anticuerpo conjugado con biotina y avidina conjugada con enzima presentan un cambio de color. La reacción enzima-sustrato se termina mediante la adición de una disolución de ácido sulfúrico y el cambio de color se mide espectrofotométricamente a una longitud de onda de 450 nm \pm 2 nm. La concentración de CA27.29 en las muestras se determina entonces comparando la D.O. de las muestras con la curva patrón.

Se considera que niveles normales de CA27.29 son de menos de 38 U/ml, por tanto, el nivel de referencia de CA27.29 antes del inicio del tratamiento con el compuesto inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada será generalmente mayor de 38 U/ml en pacientes diagnosticados con cáncer de mama.

Según el método descrito en el presente documento, el nivel de un marcador tumoral tal como CEA también puede usarse. En primer lugar, se determina el nivel de CEA para proporcionar un valor de referencia o de nivel inicial antes del tratamiento con el inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada. CEA es una glicoproteína oncofetal de 180 kilodalton presente en el tubo gastrointestinal y líquidos corporales del embrión y feto. Pequeñas cantidades de CEA están presentes en la sangre de adultos. Se observan concentraciones de CEA normales de menos de 2,5 ng/ml en aproximadamente el 97% de individuos sanos. Para su uso en el presente método, la referencia de CEA en un paciente diagnosticado con cáncer de mama será generalmente de 4 ng/ml o más. La detección de CEA normalmente se lleva a cabo mediante un ensayo inmunoquimioluminométrico. Se proporciona una descripción de las pruebas de CEA en un entorno clínico, por ejemplo, en Delgado, J., *et al.*, *Laboratory Medicine* (2001), n.º 2, 32, 92-95. Los niveles del marcador tumoral pueden determinarse en un líquido corporal, tal como sangre, suero, plasma u orina.

Según el método descrito en el presente documento, el inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada se administra a un paciente en una pauta posológica dada a lo largo de un transcurso de tiempo de al menos 2 semanas. Preferiblemente, el inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada se administra a un paciente en una cantidad que inhibe la topoisomerasa I (es decir, terapéuticamente eficaz). Un experto habitual en la técnica puede determinar la dosificación, de un inhibidor de la topoisomerasa I dado, suficiente para proporcionar inhibición de la topoisomerasa I clínicamente relevante. Por ejemplo, un experto habitual en la técnica puede referirse a la bibliografía y/o administrar una serie de dosificaciones crecientes del inhibidor de la topoisomerasa y determinar qué cantidad o cantidades proporcionan inhibición de la topoisomerasa I clínicamente relevante.

En uno o más casos, sin embargo, la cantidad que inhibe la topoisomerasa I (particularmente con respecto a un conjugado polimérico de múltiples brazos basado en pentaeritritol de irinotecán) es una cantidad abarcada por uno o más de los siguientes intervalos: desde aproximadamente 1 mg/m² hasta aproximadamente 1000 mg/m² de superficie corporal; desde aproximadamente 2 mg/m² hasta aproximadamente 900 mg/m² de superficie corporal; desde aproximadamente 3 mg/m² hasta aproximadamente 800 mg/m² de superficie corporal; desde aproximadamente 4 mg/m² hasta aproximadamente 700 mg/m² de superficie corporal; desde aproximadamente 5 mg/m² hasta aproximadamente 600 mg/m² de superficie corporal; desde aproximadamente 6 mg/m² hasta aproximadamente 550 mg/m² de superficie corporal; desde aproximadamente 7 mg/m² hasta aproximadamente 500 mg/m² de superficie corporal; desde aproximadamente 8 mg/m² hasta aproximadamente 450 mg/m² de superficie corporal; desde aproximadamente 9 mg/m² hasta aproximadamente 400 mg/m² de superficie corporal; desde aproximadamente 10 mg/m² hasta aproximadamente 350 mg/m² de superficie corporal; desde aproximadamente 20 mg/m² hasta aproximadamente 200 mg/m² de superficie corporal; desde aproximadamente

30 mg/m² hasta aproximadamente 200 mg/m² de superficie corporal; desde aproximadamente 40 mg/m² hasta aproximadamente 270 mg/m² de superficie corporal; y desde aproximadamente 50 mg/m² hasta aproximadamente 240 mg/m² de superficie corporal.

- 5 La dosis real que va a administrarse variará según la edad, el peso y el estado general del sujeto así como la gravedad del estado que está tratándose, el juicio del profesional sanitario, y el compuesto inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada particular que está administrándose, particularmente en vista de su toxicidad relacionada.
- 10 La dosificación unitaria de cualquier inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada dado puede administrarse en una variedad de pautas posológicas según el juicio del médico, las necesidades del paciente, y así sucesivamente. La pauta posológica específica la conocerán los expertos habituales en la técnica o puede determinarse experimentalmente usando métodos de rutina. Las pautas posológicas a modo de ejemplo incluyen, sin limitación, administración cinco veces al día, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, dos veces al mes, una vez al mes, y cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, la pauta posológica puede incluir administración cada 7 días, cada 10 días, cada 14 días, cada 21 días, y así sucesivamente. Una vez se ha logrado el criterio de valoración clínico, se detiene la dosificación de la composición. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 1, que describe una cantidad de dosificación ilustrativa y pautas posológicas para un conjugado polimérico de múltiples brazos basado en pentaeritritol de irinotecán administrado a pacientes que tienen cáncer de mama. Tal como puede observarse, en el Ejemplo 1, se administró a los pacientes 145 mg/m² cada 14 días (q14d) o cada 21 días (q21d). Tal como puede observarse en la Tabla 1, ambas pautas posológicas dieron como resultado tolerabilidad y eficacia favorables entre la población de pacientes.
- 25 Normalmente, la duración del tratamiento mediante administración del compuesto inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada, preferiblemente un SN-38 o irinotecán modificado con polímero, e incluso más favorablemente, un SN-38 o irinotecán modificado con polímero de múltiples brazos, es decir, un compuesto de SN-38 o irinotecán de poli(etilenglicol) de múltiples brazos que tiene en promedio de moléculas inhibidoras de la 3,5-4 topoisomerasa I unidas al núcleo de poli(etilenglicol) de múltiples brazos por medio de un aminoácido, por ejemplo, glicina, grupo de unión, es al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 6 semanas, al menos 8 semanas, al menos 12 semanas, al menos 16 semanas, y así sucesivamente.

Después de la administración de al menos una dosis del compuesto inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada, se determina el nivel del marcador tumoral en una muestra de líquido corporal, tal como sangre, plasma o suero (es decir, nivel posterior a la dosis). Generalmente, el nivel del marcador tumoral determinado tras la dosis se determina usando el mismo líquido corporal tal como se usa para la muestra de referencia tomada antes del tratamiento. Generalmente, la determinación del nivel de marcador tumoral tras el tratamiento se lleva a cabo 1 semana después de la administración de la dosis inicial del compuesto inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada, o 10 días después de la administración de la dosis inicial, o dos semanas después de la administración de la dosis inicial, o tres semanas después de la administración de la dosis inicial, y así sucesivamente. Sin embargo, el nivel de la dosis posterior a la inicial de marcador tumoral puede determinarse en cualquier día tras la dosificación inicial, aunque se prefiere tomar el primer nivel de marcador tumoral tras la dosificación al menos 3-14 días después de la administración de la dosis inicial (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 días), debido a la naturaleza de acción prolongada del compuesto inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada, para darle al compuesto tiempo suficiente para ejercer un efecto terapéutico y medible sobre el marcador tumoral. A lo largo del transcurso del tratamiento, pueden llevarse a cabo una o más determinaciones de marcador tumoral adicionales. Por ejemplo, pueden determinarse los niveles de marcador tumoral 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas y/o 16 semanas después de la administración de la dosis inicial, y así sucesivamente, o a cualquier combinación de puntos de tiempo establecidos anteriormente.

Véanse, por ejemplo, las Figuras 1A y 1B que muestran el porcentaje de cambio en niveles de CA27.29 séricos a diversos tiempos a lo largo del transcurso del tratamiento. Tal como puede observarse, los niveles de CA27.29 disminuyeron notablemente a lo largo del tiempo para ambos ejemplos de regímenes de tratamiento, en ambos casos en al menos el veinticinco por ciento.

Tal como puede observarse, la disminución en el biomarcador de antígeno MUC-1 CA27.29 desde los niveles de referencia o iniciales a lo largo del transcurso del tratamiento se correlaciona con la respuesta del cáncer de mama al tratamiento con el compuesto inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 3 y la Figura 5.

Tal como se describe en detalle en el Ejemplo 3, basándose en la correlación indicada anteriormente, se diseñó un modelo para predecir un perfil de tiempo de la concentración de SN-38 en plasma para cada paciente, para investigar la relación entre las concentraciones en plasma de SN-38 predichas y los niveles de CA27.29 en suero, para determinar si el metabolito que resulta de la administración del inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada, SN-38, inhibe indirectamente la producción de CA27.29. Los compuestos inhibidores de la

topoisomerasa I de acción prolongada utilizados en el presente método, tal como los conjugados poliméricos de múltiples brazos basados en pentaeritritol de irinotecán descritos en el presente documento, así como los conjugados poliméricos de múltiples brazos de SN-38, proporcionan generalmente exposición continua prolongada del tumor sólido a SN-38 cuando se comparan con el compuesto inhibidor de la topoisomerasa I no modificado, es decir, de acción corta. Debido al menos en parte a la naturaleza de acción prolongada de los compuestos inhibidores de la topoisomerasa I administrados según el presente método, se modeló exitosamente una correlación con el resultado clínico basándose en niveles del antígeno MUC-1 ilustrativo, CA27.29. Tal como se muestra en las Figuras 2A, 2B y 2C, los valores predichos para el marcador tumoral, CA27.29 (basándose en el modelo), se correlacionan bastante bien con sus valores observados. Por tanto, el modelo PK/PD descrito en el presente documento describe marcadores tumorales del antígeno MUC-1 tales como CA27.29 con exactitud, y además, permite la predicción de la respuesta del inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada a partir de datos PK de SN-38 PK.

Las Figuras 4A-4D ilustran el cambio observado en niveles séricos de CA27.29 (en porcentaje) a lo largo del tiempo tras la dosificación inicial para pacientes individuales en cada grupo de tratamiento. De manera notable, el 93% de los pacientes con RECIST CR (paciente que responden completamente) o PR (pacientes que responden parcialmente) presentaron disminuciones en CA27.29. Las disminuciones máximas observadas en CA27.29 por la respuesta RECIST se representan en la Figura 5.

Basándose en lo anterior, se proporciona un método en el que la exposición del cáncer de mama a SN-38 que resulta del tratamiento de un paciente diagnosticado con cáncer de mama con un compuesto inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada se correlaciona con el nivel de marcador tumoral en el paciente (es decir, CA27.29 o CA15-3) y la eficacia del régimen de tratamiento, permitiendo de ese modo predicciones relacionadas con el resultado clínico del tratamiento. En una realización del método, una reducción en el nivel de marcador tumoral de al menos el 25% (desde el nivel de referencia o inicial) en la semana 6 muestra una correlación positiva con la supervivencia libre de evolución en el paciente de al menos 4 meses. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 3.

Según los niveles del marcador tumoral determinados a lo largo del transcurso del tratamiento, y la correlación de los mismos con la eficacia del tratamiento, usando un modelo tal como se describe en el presente documento, la cantidad de dosificación, régimen de dosificación, o ambos pueden ajustarse para lograr un resultado clínico más favorable para el paciente.

Se describe en el presente documento un método que es útil (entre otras cosas) para tratar a un paciente que padece un estado que responde al tratamiento con un compuesto inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada. Aunque la administración es generalmente por medio de una vía parenteral, también se contemplan otros modos de administración, tales como pulmonar, nasal, bucal, rectal, sublingual y transdérmica. Tal como se usa en el presente documento, el término "parenteral" incluye inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intracardiaca, intratecal e intramuscular, así como inyecciones por infusión.

El método ahora descrito en el que un compuesto inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada se administra a un paciente puede usarse para tratar cualquier enfermedad que puede remediarse o prevenirse mediante esta aproximación. Ejemplos de enfermedades son cánceres, tales como fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomas, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de células escamosas, cáncer de células basales, adenocarcinoma, cáncer de glándulas sudoríparas, cáncer de glándulas sebáceas, cáncer papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, cáncer medular, cáncer broncogénico, cáncer de células renales, hepatoma, cáncer del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, cáncer embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, cáncer testicular, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma y leucemias. Más generalmente, el paciente es uno diagnosticado con cáncer de mama.

El sujeto tratado según el método descrito en el presente documento puede presentar cualquiera de varios tipos de cáncer de mama, incluyendo carcinoma ductal *in situ*, carcinoma ductal invasivo, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama inflamatorio, cáncer de mama metastásico, carcinoma medular, carcinoma tubular o carcinoma mucinoso. El cáncer de mama puede ser positivo para HER2. En una realización particular, el paciente presenta cáncer de mama metastásico.

Los sujetos tratados según el presente método que presentan cáncer de mama, pueden haber recibido también tratamiento anterior con uno o más agentes quimioterápicos. Por ejemplo, el sujeto puede tener cáncer de mama metastásico y haberse sometido a quimioterapia previa con uno o más de los siguientes: un fármaco de taxano tal como docetaxel o paclitaxel; una antraciclina tal como epirubicina, doxorubicina o mitoxantrona; capecitabina, bevacizumab o trastuzumab.

En el presente documento se hace referencia a artículos, libros, patentes, publicaciones de patente y otras publicaciones. En el caso de una incongruencia entre las enseñanzas de esta memoria descriptiva y la técnica a la

que se hace referencia, prevalecerán el significado de las enseñanzas y definiciones en esta memoria descriptiva (particularmente con respecto a términos usados en las reivindicaciones adjuntas en el presente documento). Por ejemplo, cuando la presente solicitud y una publicación de referencia definen el mismo término de manera diferente, la definición del término se conservará dentro de las enseñanzas del documento que contiene dicha definición.

Parte experimental

Debe entenderse que aunque la invención se ha descrito junto con determinadas realizaciones preferidas y específicas, la descripción anterior así como los ejemplos que siguen pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro del alcance de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a la que pertenece la invención.

Se obtuvo pentaeritritol-de-cuatro-brazos-irinotecán unido a acetato de polietilenglicol-1-metileno-2-oxo-vinilamino) - 20K ("PEG-gli-irino-20K de cuatro brazos") de Nektar Therapeutics (San Francisco, CA). La preparación del compuesto anterior se describe en la patente estadounidense nº 8.263.062.

Ejemplo 1

Evaluación de la eficacia y seguridad de dos pautas posológicas diferentes de pentaeritritol-de-cuatro-brazos-(irinotecán unido a acetato de polietilenglicol-1-metileno-2-oxo-vinilamino)-20K en pacientes con cáncer de mama metastásico tratado previamente

Se inscribieron setenta pacientes en el ensayo (n=35 por brazo). La mediana de edad del paciente era de 54,5 años (intervalo, 33-83 años), el estado de rendimiento de ECOG fue cero en el 40% y 1 en el 60%, la mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la administración de fármaco quimioterápico fue de 4,5 años (intervalo, 0-19 años), y la mediana del número de regímenes citotóxicos para MBC fue de 2. Todos los pacientes habían recibido previamente tratamiento con un taxano (el 76% docetaxel; el 40% paclitaxel); el 89% había recibido una antraciclina previa (el 63% epirubicina; el 24% doxorubicina y un paciente con mitoxantrona); y el 27% de los pacientes había recibido capecitabina. Quince (21,4%) pacientes habían recibido bevacizumab previo. Entre cinco pacientes con enfermedad positiva para HER2, todos habían recibido trastuzumab previo; ninguno había recibido lapatinib previo.

Se asignaron los pacientes al azar 1:1 en dos grupos de tratamiento, comparando la misma dosis con una frecuencia de dosificación diferente. Se administró PEG-gli-irino-20K de cuatro brazos a 145 mg/m² cada 14 días (q14d) o cada 21 días (q21d) como infusión intravenosa a lo largo de 90 minutos en el día 1. Los pacientes recibieron tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La dosificación del fármaco se redujo en dosis en 25 mg/m² para toxicidad hematológica de grado 3-4, diarrea de grado 3-4 y otras toxicidades no hematológicas de grado 2-4 (distintas de alopecia, anorexia, astenia y vómitos/náuseas no tratadas). Los criterios de retratamiento de protocolo requerían que las toxicidades y parámetros hematológicos se resolvieran en los siguientes grados o niveles antes de la administración de la siguiente dosis: diarrea, totalmente resuelta; otras toxicidades no hematológicas, grado 1; neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$; plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$; y hemoglobina ≥ 9 g/dl.

La historia médica se tomó en el cribado y en el día 1 de cada ciclo. Se realizó un examen físico y se analizaron el CA27.29 en suero, el hemograma completo con diferencial y la química del suero en el cribado, en el día 1 de cada ciclo y al final del tratamiento. Los parámetros de coagulación se analizaron en el cribado y en el día 1 de cada ciclo. Se realizó un examen radiológico (bien tomografía computarizada o bien obtención de imágenes de resonancia magnética, con el mismo método por lesión usado en todo el estudio) en el cribado (dentro de los 28 días del día uno, ciclo 1) y aproximadamente cada 6 semanas a partir de entonces hasta enfermedad progresiva, inicio de una nueva terapia anticancerígena o fin del estudio. Los pacientes fueron contactados aproximadamente cada 3 meses después de la visita de finalización del tratamiento para evaluar la progresión (en ausencia de progresión en el estudio), la supervivencia, la recepción de la terapia contra el cáncer posterior y la resolución de toxicidad.

Se midió la respuesta mediante RECIST versión 1.0 (Therasse, P., *et al.*, 2000, Journal of the National Cancer Institute, 92 (3), 205-216) y se clasificaron las toxicidades según el National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versión 3.0.

El criterio de valoración principal fue ORR, con la confirmación de todas las respuestas mediante un segundo procedimiento de obtención de imágenes al menos 28 días desde la observación inicial de la respuesta. Los criterios de valoración secundarios fueron PFS, supervivencia general (OS), supervivencia a los 6 meses y 1 año, y seguridad. Los criterios de valoración exploratorios incluyeron el cambio desde el nivel inicial en el CA27.29, polimorfismo de UGT1A1 y ABCC2 para la correlación con toxicidades seleccionadas.

Se definieron tres poblaciones para el análisis: 1) intención de tratar (ITT), 2) eficacia evaluable y 3) seguridad. La población ITT fue la población principal para todos los análisis de eficacia e incluyó a todos los pacientes asignados al azar. La población evaluable de la eficacia incluyó a todos los pacientes asignados al azar con enfermedad medible que tuvieron al menos una evaluación de tumor después de la administración del fármaco de estudio o que tuvieron una progresión de la enfermedad o murieron dentro de las 6 semanas de la primera administración del

fármaco de estudio. La población de seguridad consistió en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis o una dosis parcial de agente quimioterápico.

5 Las estadísticas de resumen se usaron para variables continuas, recuentos de frecuencia y se usaron porcentajes para variables categóricas. Se calculó el intervalo de confianza del noventa y cinco por ciento para ORR usando el método Exact. Las variables de tiempo hasta el acontecimiento se analizaron utilizando el método de Kaplan-Meier.

10 El agente quimioterápico, PEG-gli-irino-20K de cuatro brazos, superó sustancialmente el umbral de eficacia de este estudio, produciendo una tasa de respuesta objetivo (ORR) del 28,6% cuando se administró cada 14 días o cada 21 días. Véase la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Resultados de eficacia en pacientes con cáncer de mama metastásico	
Parámetro	Total
Tasa de respuesta global (ORR)	29% (N = 66)
Supervivencia libre de progresión (PFS)	4,6 meses (5,3 meses en q21d)
Supervivencia global (OS)	10,3 meses (13,1 meses q21d)
Mejor respuesta global de CA27.29 (50% o mejor disminución en al menos una observación desde el nivel inicial)	36% (16/45)

15 Ejemplo 2

Mediciones de biomarcador CA27.29 durante el cribado

20 Se creó un conjunto de datos de análisis basado en el estudio descrito en el Ejemplo 1. En la Tabla 2 se muestran mediciones de CA27.29 de nivel inicial de 48 pacientes con valores de cribado disponibles.

Tabla 2

Medidas basales de CA27.29 (U/ml) en la selección					
	Mín	Cuartil 125%	Mediana	Cuartil 75%	Máx
q14d (N = 26)	13	38,8	89	149,5	3383
q21d (N = 22)	14	25	61,5	242	669
Total (N = 48)	13	27	78	184	3383

25 El conjunto de datos de análisis utilizado consistió en 45 pacientes que tenían al menos dos mediciones de CA27.29 (antes y después de la primera dosis).

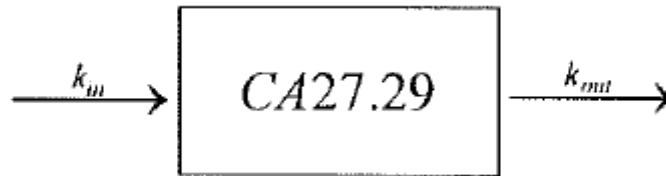
30 Las Figuras 1A y 1B muestran el cambio (%) en perfiles de CA27.29 en suero después de la administración de 145 mg/m² de PEG-gli-irino-20K de cuatro brazos q14d (Figura 1A) o q21d (Figura 1B), donde n es igual al número de muestras evaluables de CA27.29 disponibles después de cada ciclo. Tal como puede observarse, se encontró que los niveles del biomarcador CA27.29 disminuían a lo largo del transcurso del tratamiento con el inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada bajo ambos regímenes de tratamiento evaluados.

35 Ejemplo 3

Desarrollo de un modelo matemático que relaciona la cinética de CA27.29 con la exposición a SN-38, el tamaño tumoral y RECIST

40 Se diseñó un modelo para predecir un perfil de concentración en el tiempo de SN-38 en plasma para cada paciente basándose en la información de dosificación y un modelo PK de población desarrollado previamente (M.A. Eldon, U. Hoch., J. Clin Oncol, 29: 2011 (supl; resumen 2598)). El propósito de este modelo era investigar la relación de concentraciones de SN-38 en plasma predichas y concentraciones de CA27.29 en suero, y para ensayar si SN-38 inhibe (indirectamente) la producción de CA27.29.

45 El modelo se basa en lo siguiente:



Crecimiento exponencial de
tasa de producción de CA27.29

$$\frac{d[CA27.29]}{dt} = k_{in} \cdot e^{\beta t} \cdot \left(1 - \frac{[C_{SN38}]}{IC50 + [C_{SN38}]} \right) - k_{out} [CA27.29]$$

5

donde k_{in} es la tasa de producción de CA27.29 en suero; k_{out} es la tasa de eliminación de CA27.29 en suero; $[CA27.29]$ es la concentración en suero de CA27.29 (U/ml), y $[C_{SN38}]$ es la concentración de SN-38 (ng/ml). La variable $e^{\beta t}$ representa el crecimiento exponencial de la tasa de producción de CA27.29, mientras que

$$\left(1 - \frac{[C_{SN38}]}{IC50 + [C_{SN38}]} \right)$$

10

representa el efecto inhibidor.

El uso del modelo proporcionó los siguientes resultados. Los patrones de respuesta a la administración de un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada se modelaron con éxito basándose en el descubrimiento de una correlación entre los niveles de SN-38 (derivados del agente quimioterápico administrado, PEG-gli-irino-20K de cuatro brazos) y el biomarcador, CA27.29. Para un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada, tal como PEG-gli-irino-20K de cuatro brazos u otro inhibidor de la topoisomerasa I modificado de manera similar, la exposición del tumor a SN-38 se prolonga considerablemente en comparación con el fármaco no modificado en sí mismo. Para PEG-gli-irino-20K de cuatro brazos, la semivida de eliminación es de 50 días en comparación con 2 días para irinotecán, sin embargo, las concentraciones máximas son de cinco a diez veces menos, lo que conduce a toxicidades muy reducidas. Por tanto, debido a la naturaleza de acción prolongada del agente quimioterápico (y, por tanto, la exposición prolongada a su metabolito, SN-38), se modeló con éxito una correlación con el resultado clínico basándose en los niveles de CA-27.29.

15

20

Los perfiles de concentración en el tiempo de CA27.29 fueron bien descritos por el modelo independiente del patrón de respuesta. La cinética de CA27.29 se relacionó con exposición a SN-38, tamaño tumoral y RECIST, para proporcionar de ese modo la capacidad de predecir una respuesta de tratamiento en diversos escenarios clínicos tales como cambios en la dosis y/o pauta, la aparición de retrasos en la dosificación, y similares.

25

Las Figuras 2A, 2B y 2C son ejemplos de perfiles de CA27.29 típicos a lo largo del tiempo para pacientes individuales tratados tal como se describe en el Ejemplo 1, donde los valores observados se corresponden con los círculos y los niveles de CA27.29 predichos individuales se corresponden con la línea continua. Tal como puede observarse, la correlación es sorprendente.

30

La semivida de la disminución de CA27.29 se estimó que era de 15 días, mientras que la CI_{50} media de la población modelada de SN-38 fue de 1,6 ng/ml. En ausencia de interrupciones de la dosis, la concentración de SN-38 en plasma mínima (C_{min}) a velocidad constante alcanzó aproximadamente el 94% y el 55% de CI_{50} para el régimen q14d y el q21d, respectivamente.

35

La Figura 3 es un diagrama con proyecciones de concentraciones de SN-38 (ng/ml) a lo largo del tiempo tras el tratamiento inicial para los regímenes de dosificación tanto q14d como q21d, donde la línea continua representa el régimen q14d y la línea discontinua representa el régimen q21d.

40

También se evaluaron los niveles de CA27.29 para la correlación con el tamaño tumoral a lo largo del transcurso del tratamiento. Véanse las Figuras 4A-4D, que son diagramas que ilustran el cambio observado en CA27.29 en suero en porcentaje a lo largo del tiempo tras la dosificación inicial para pacientes individuales en cada grupo de respuesta. Cuarenta y un pacientes tuvieron mediciones tumorales antes y después del tratamiento para la correlación

45

de respuesta de CA27.29 con el tamaño tumoral. El noventa y tres por ciento (14/15) de los pacientes con RECIST CR (respuesta completa) o PR (respuesta parcial) presentó disminuciones en CA27.29. Todos los pacientes (n=5) con RECIST SD (enfermedad estable) \geq 6 meses también manifestaron disminuciones, mientras que sólo el 55% (6/11) de los pacientes con SD < 6 meses mostraron una disminución en CA27.29. El ochenta por ciento (8/10) de los pacientes con RECIST PD (enfermedad progresiva) mostraron elevación de CA27.29 desde el nivel inicial. (Véase Eisenhauer, E.A., *et al.*, *European Journal of Cancer*, 45 (2009), 228-247 para definiciones relacionadas con criterios de respuesta usados para determinar la respuesta tumoral objetivo para lesiones diana tales como los usados anteriormente). Mayores disminuciones en CA27.29 desde el nivel inicial se asociaron con una mejor respuesta RECIST.

En la Figura 5 se representan disminuciones máximas observadas en CA27.29 mediante respuesta RECIST. Para PR y CR, la mediana de la disminución de CA27.29 máxima fue mayor del 50%. Para SD \geq 6 meses, la mediana de la disminución máxima en CA27.29 también fue significativa, pero más pequeña, al 30%, mientras que la mediana de la disminución para SD < 6 meses era despreciable. Para PD, en lugar de disminuir, la mediana aumentó.

Se exploró un predictor de supervivencia libre de progresión (PFS) basado en una reducción mínima de CA27.29 del 26% en la semana 6. Se eligió la reducción en la semana 6 para evitar aumentos tempranos espurios en CA27.29 que pueden producirse durante las primeras 4-6 semanas (basándose en recomendaciones de la ASCO). Entre los 26 pacientes con \geq 25% de reducción en CA27.29, doce no habían progresado o interrumpieron el tratamiento en la semana 6. Los pacientes con \geq 25% de reducción en la semana 6 (n = 12) tenían una mediana de PFS de 12 meses, mientras que los pacientes con < 25% de reducción (n = 4) o elevaciones (n = 13) en CA27.29 en la semana 6 tuvieron una mediana de PFS de 6 meses. La simulación de 1000 pacientes que reciben 145 mg/m² q21d proyectó que el 46% lograría una reducción de \geq 25% en CA27.29 en ausencia de reducción/interrupción de la dosis.

Como resultado de los estudios de modelación descritos, se determinó que el modelo PK/PD descrito en el presente documento describe con exactitud los perfiles de CA27.29, proporcionando así una herramienta para predecir la respuesta del fármaco a partir de los datos PK de SN-38 derivados del tratamiento terapéutico con un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada tal como el agente quimioterápico ilustrativo descrito. Además, los cambios en CA27.29 desde los niveles de iniciales pueden constituir un marcador temprano para la respuesta del tratamiento a los fármacos inhibidores de la topoisomerasa I de acción prolongada. Finalmente, los perfiles de CA27.29 pronosticados por el modelo después de la dosificación con 145 mg/m² de PEG-gli-irino-20K de cuatro brazos q21d sugieren que el programa de q21d mejor tolerado producirá resultados clínicos coherentes con los de ambos esquemas usados en el estudio de fase 2.

REIVINDICACIONES

1. Método para evaluar la respuesta al tratamiento con un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada seleccionado de SN-38, irinotecán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un sujeto que tiene cáncer de mama, comprendiendo el método:

(i) determinar el nivel de un marcador tumoral en una muestra de líquido corporal del sujeto para proporcionar un nivel de referencia del marcador tumoral, en donde el marcador tumoral es CA27.29,

(ii) determinar el nivel del marcador tumoral en una muestra de líquido corporal del sujeto tras un tratamiento de dicho sujeto durante un periodo de tiempo de al menos 2 semanas mediante la administración de una cantidad de dosificación del inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada en una pauta posológica, en el que el líquido corporal es el mismo que en la etapa (i),

(iii) correlacionar el nivel del marcador tumoral en la etapa (ii) con la respuesta del cáncer de mama al tratamiento con el inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada, en el que en el caso de un nivel del marcador tumoral en la etapa (ii) que o bien no está cambiado o bien está reducido con respecto al nivel de referencia en la etapa (i), se determina una respuesta positiva al tratamiento, y en el caso de un nivel de marcador tumoral en la etapa (ii) que está aumentado con respecto al nivel de referencia en la etapa (i), se determina una respuesta negativa al tratamiento,

en el que la muestra de líquido corporal en las etapas (i) y (ii) se selecciona de plasma, suero y sangre.

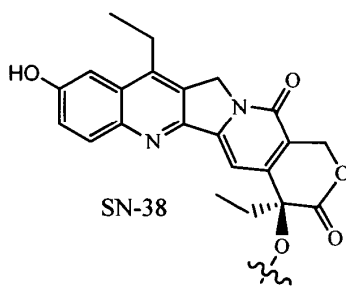
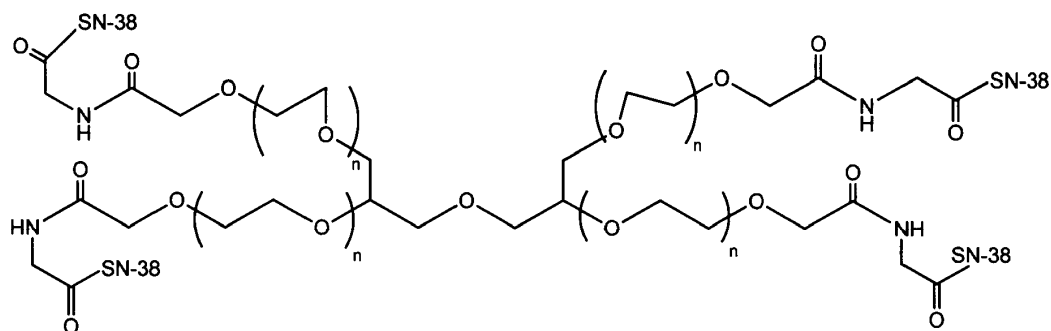
2. Método según la reivindicación 1, en el que el inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada comprende SN-38 modificado por unión liberable covalente a uno o más polímeros solubles en agua.

3. Método según la reivindicación 1, en el que el inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada comprende irinotecán modificado por unión liberable covalente a uno o más polímeros solubles en agua.

4. Método según la reivindicación 2 o reivindicación 3, en el que el uno o más polímeros solubles en agua comprenden polietilenglicol.

5. Método según la reivindicación 4, en el que el inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada es pentaeritritol-de-cuatro-brazos-(irinotecán unido a un acetato de polietilenglicol-1-metileno-2-oxo-vinilamino) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Método según la reivindicación 4, en el que el inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada tiene la estructura:



punto de unión

7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que en la etapa (i), el nivel del marcador

tumoral se determina antes del tratamiento con el inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada.

- 5
8. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el nivel de referencia del marcador tumoral en la etapa (i) se eleva por encima de niveles de referencia normales.
9. Método según la reivindicación 8, en el que el nivel de referencia de CA27.29 es mayor de 38 U/ml.
- 10
10. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la duración del tratamiento es de al menos 3 semanas, al menos 6 semanas o al menos 12 semanas.
11. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el nivel del marcador tumoral se determina mediante un inmunoensayo.
- 15
12. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una reducción en el nivel del marcador tumoral de al menos el 25% en la semana 6 muestra una correlación positiva con la supervivencia libre de evolución en el sujeto de al menos 4 meses.
- 20
13. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la etapa (ii) se repite opcionalmente, o bien tras el tratamiento adicional con el inhibidor de topoisomerasa I de acción prolongada o bien tras el cese del tratamiento.
- 25
14. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que en el caso de determinar una respuesta negativa al tratamiento en la etapa (iii), se altera o bien la cantidad de dosificación o bien la pauta posológica usadas en el tratamiento o ambas.
- 30
15. Uso del nivel de un marcador tumoral CA27.29 en un líquido corporal seleccionado de sangre, suero y plasma, para predecir la eficacia del tratamiento con un inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada en un sujeto diagnosticado con cáncer de mama, en el que el inhibidor de la topoisomerasa I de acción prolongada se selecciona de irinotecán de acción prolongada, SN-38 de acción prolongada, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 35
16. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o uso según la reivindicación 15, en el que el sujeto tiene cáncer de mama metastásico.
17. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o uso según la reivindicación 15, en el que antes del método o uso, el sujeto no ha respondido al tratamiento basado en taxano para el cáncer de mama.

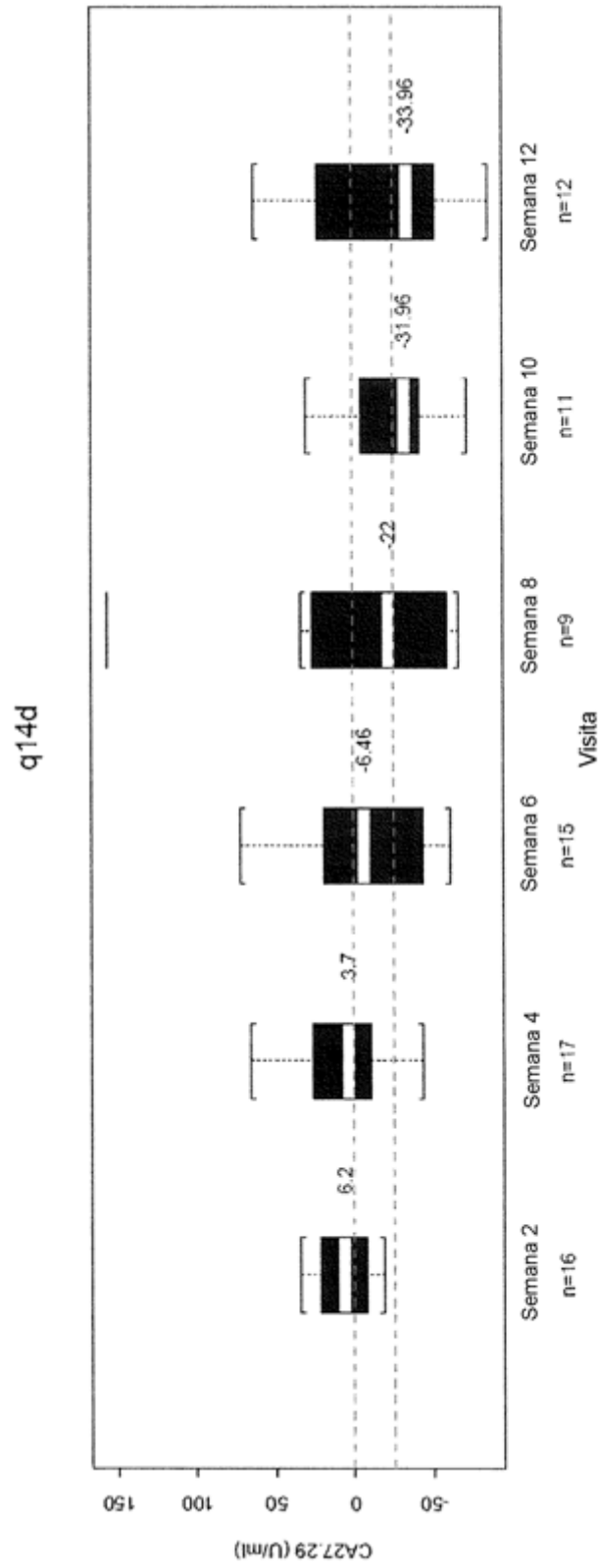


FIG. 1A

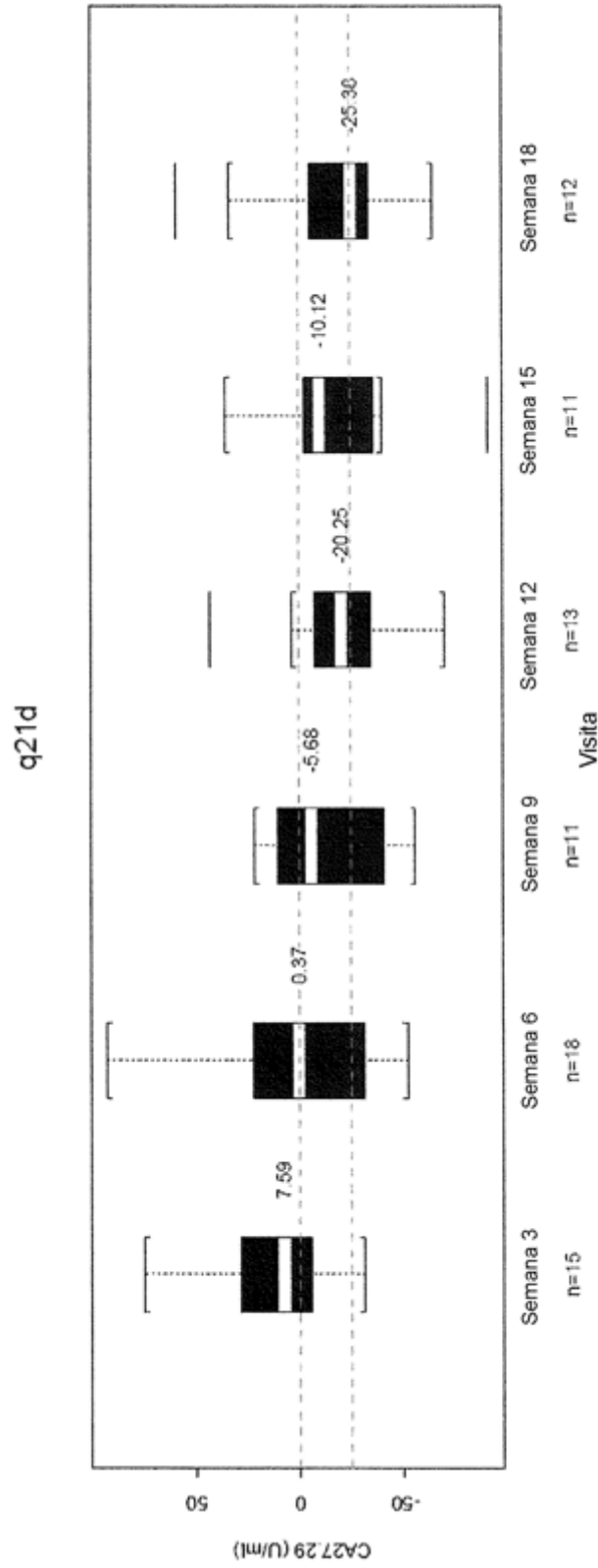


FIG. 1B

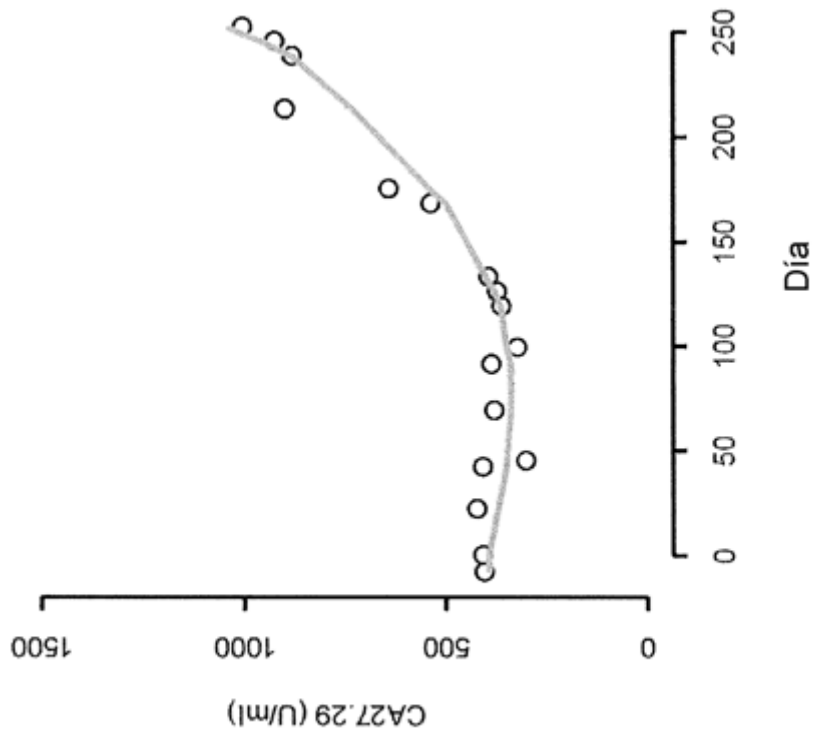


FIG. 2B

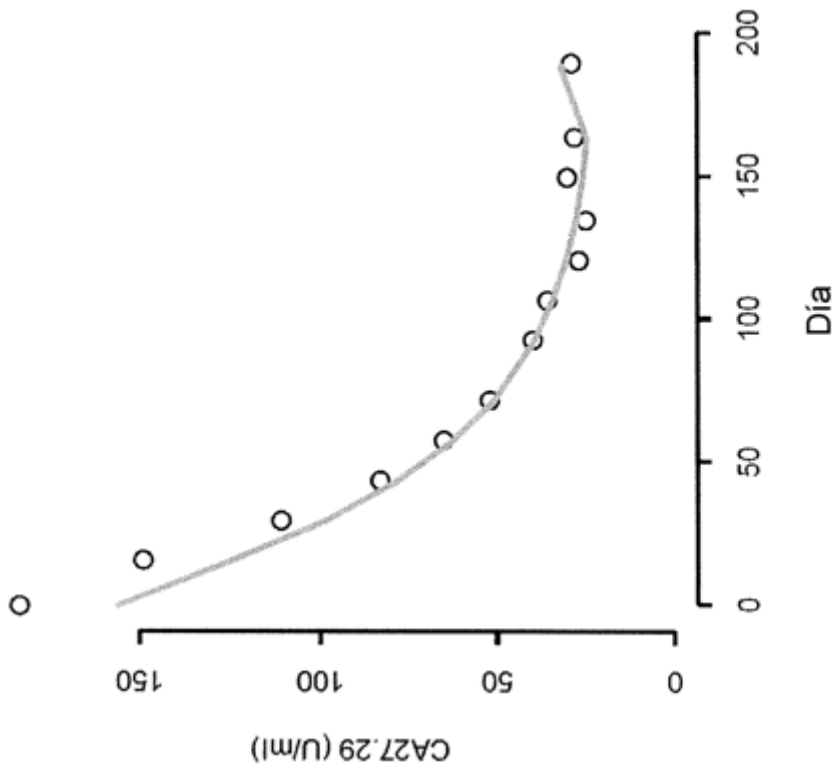


FIG. 2A

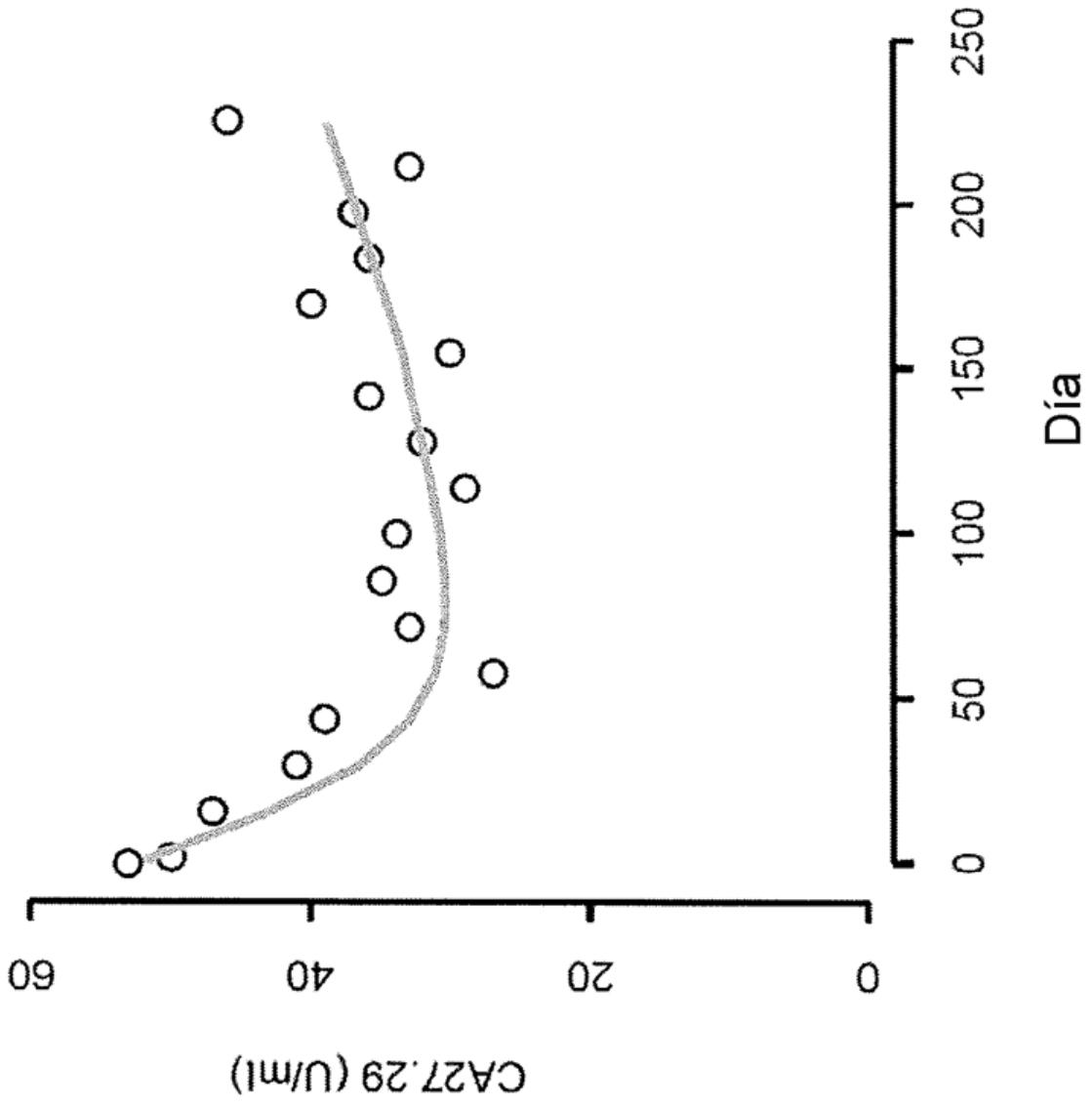


FIG. 2C

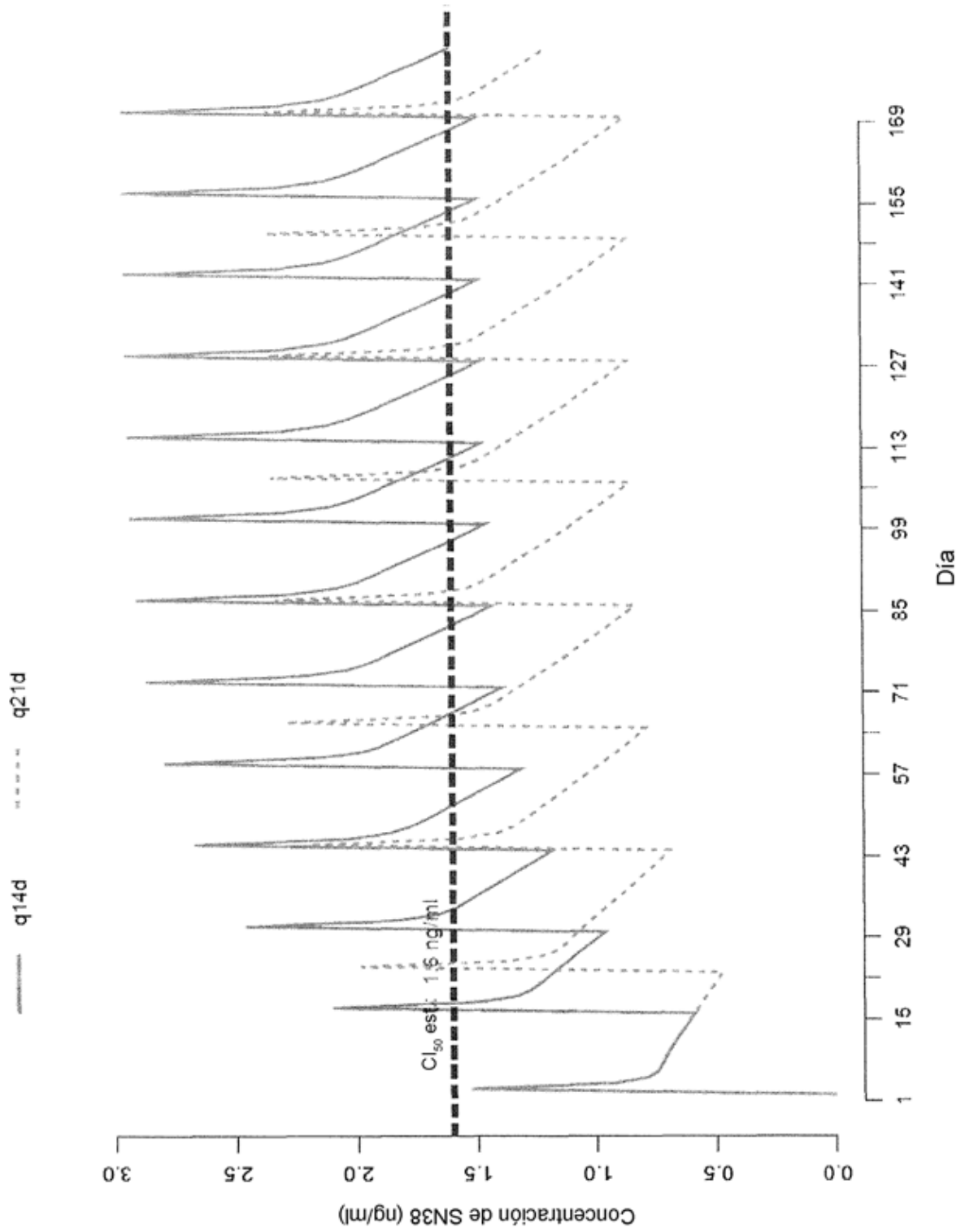
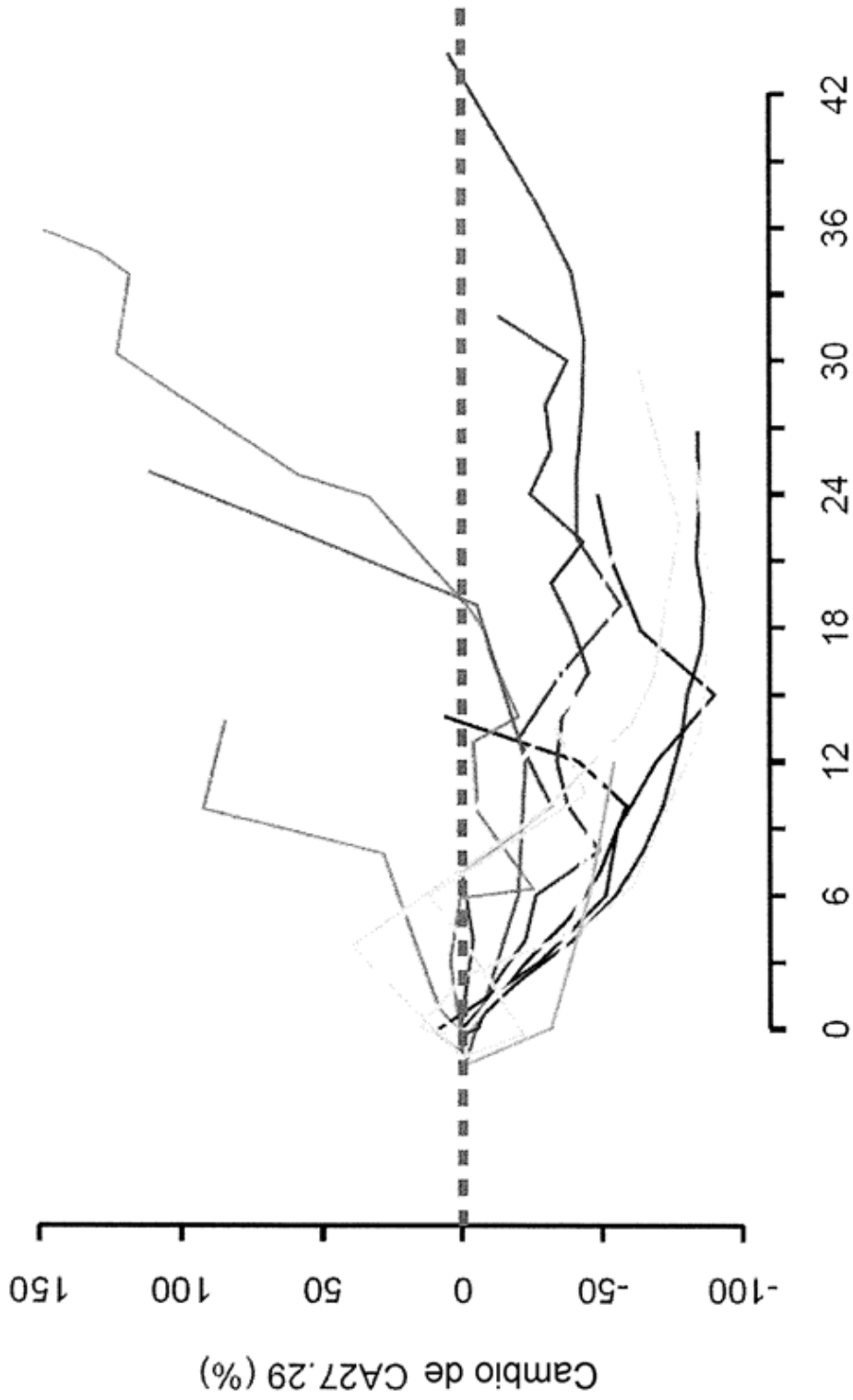


FIG. 3

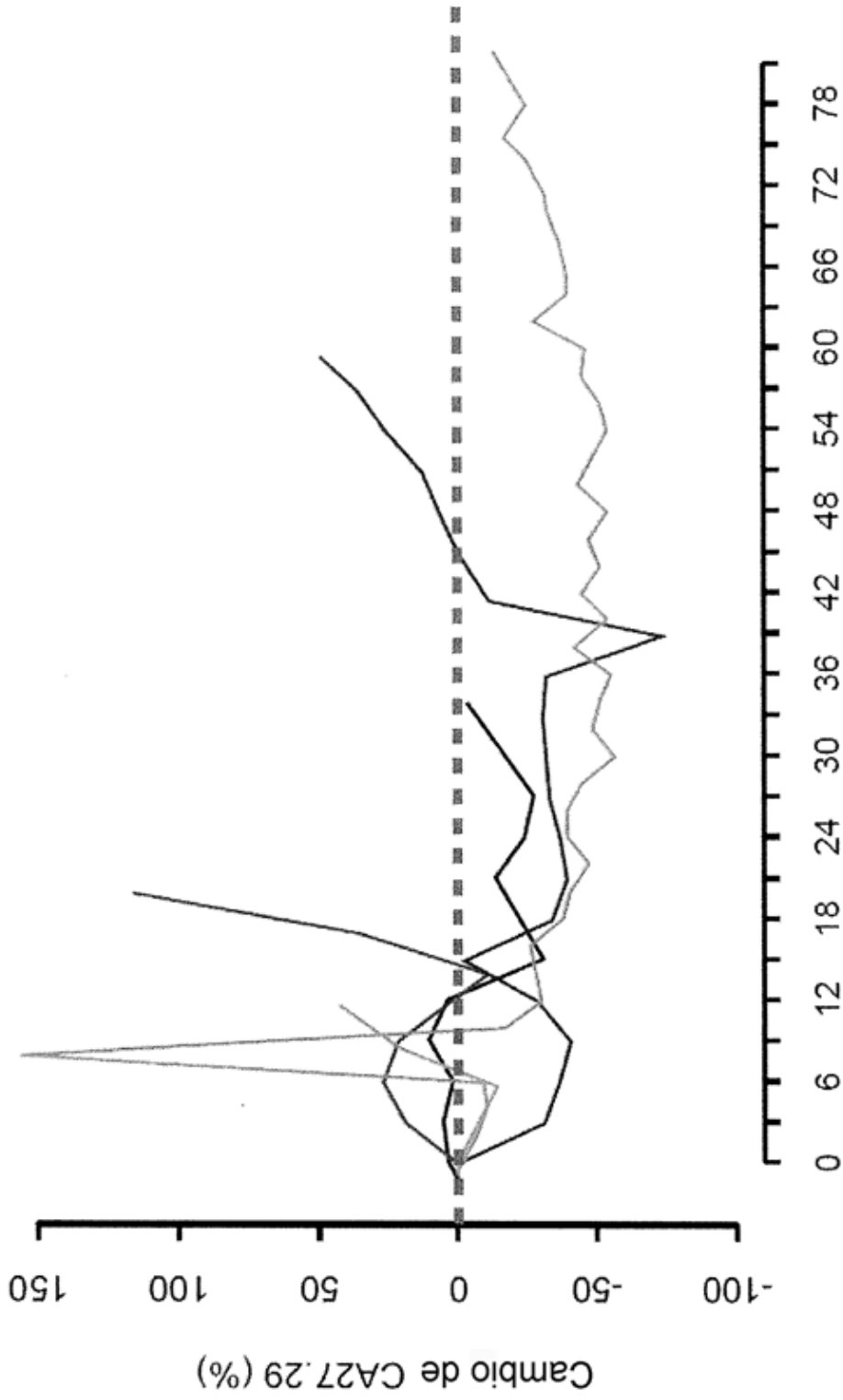
RECIST CR+PR, N=15



Semana desde la primera dosis

FIG. 4A

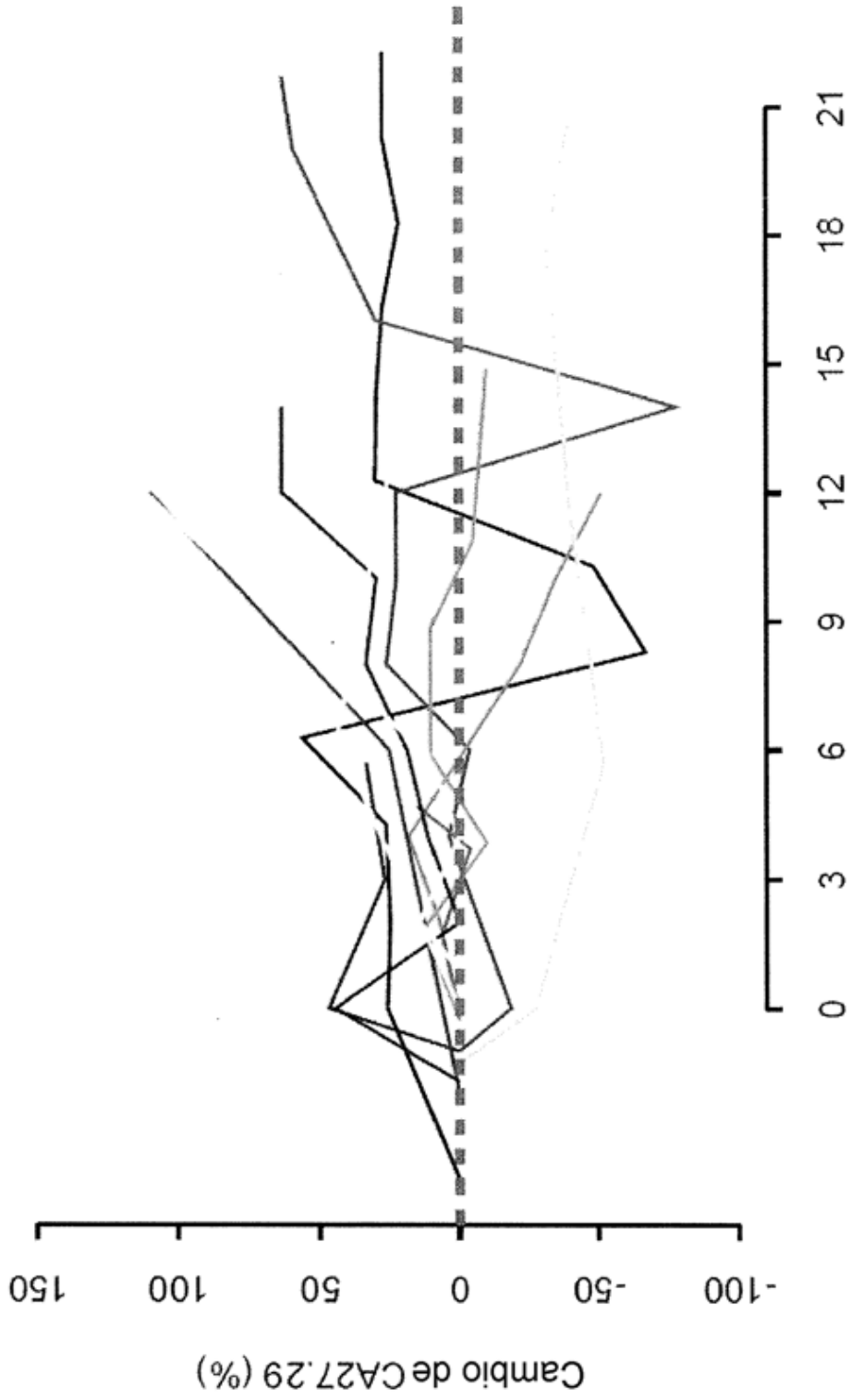
RECIST SD \geq 6 meses, N=5



Semana desde la primera dosis

FIG. 4B

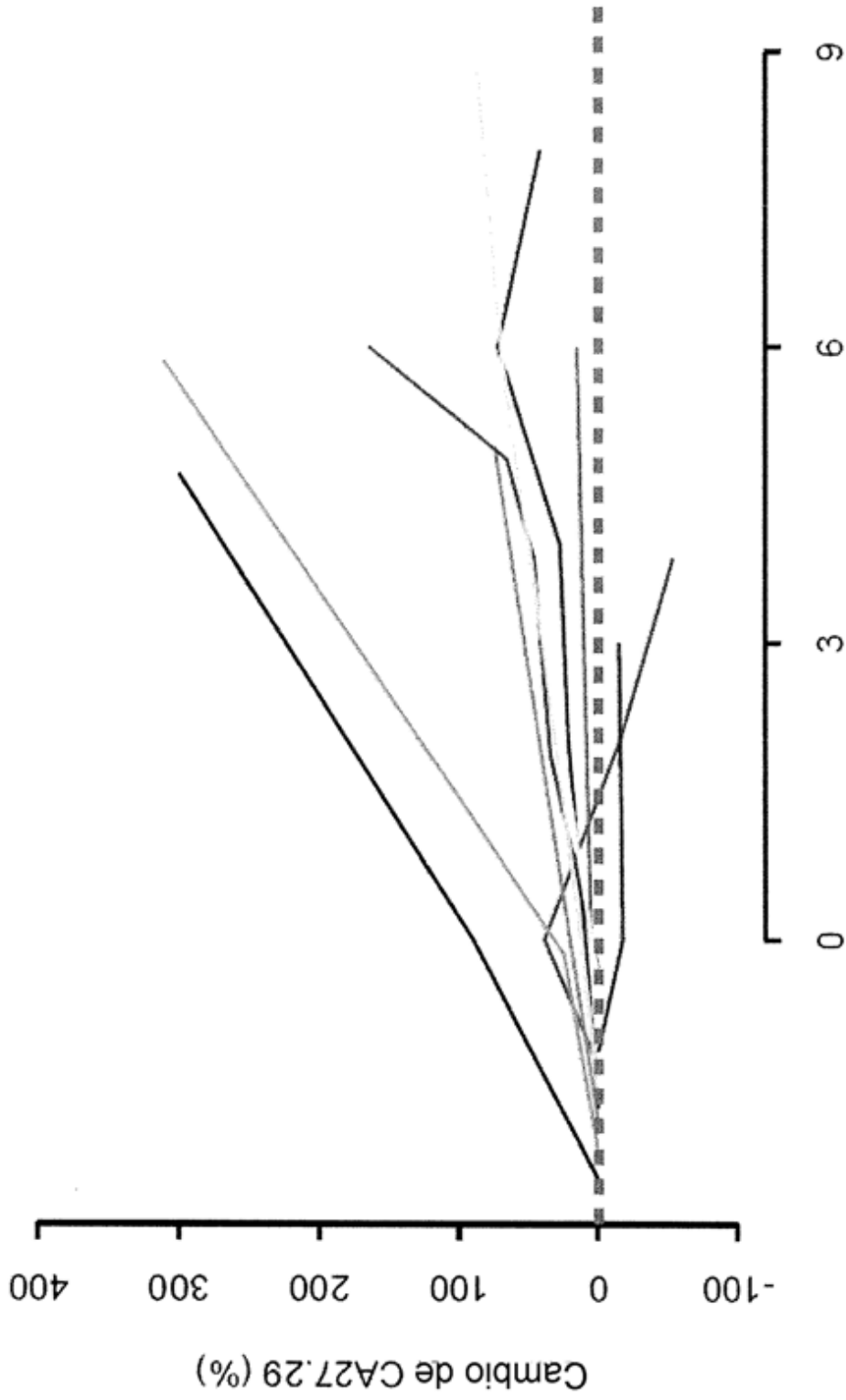
RECIST SD < 6 meses, N=11



Semana desde la primera dosis

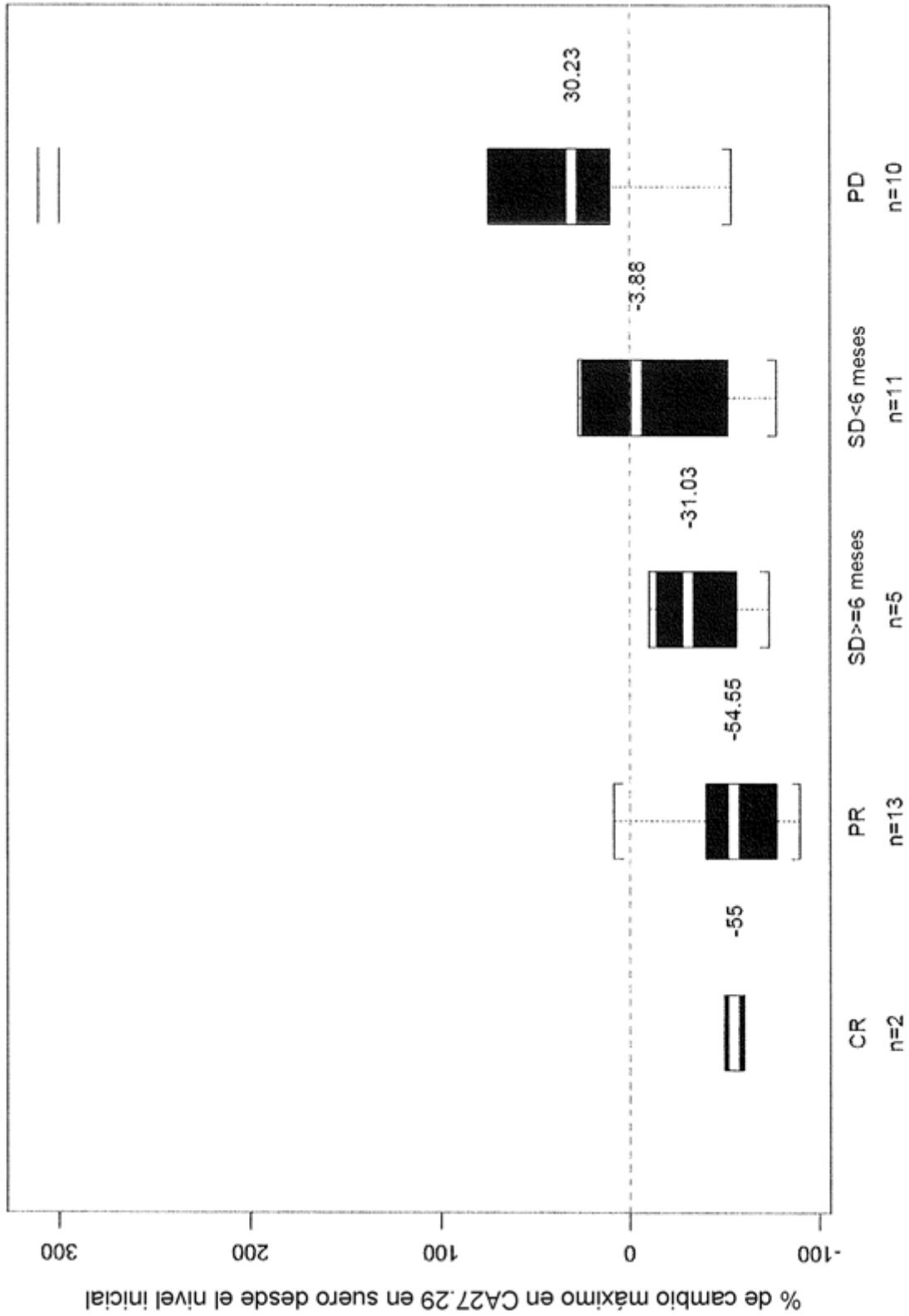
FIG. 4C

RECIST PD, N=10



Semana desde la primera dosis

FIG. 4D



Mejor respuesta RECIST global

FIG. 5

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

5

Documentos de patente citados en la descripción

- US 61730900 A [0001]
- US 8263062 B [0005] [0080]
- US 7744861 B [0005] [0050]
- WO 2009059393 A1 [0006]
- WO 2011127219 A1 [0006]
- WO 2011063156 A [0048]
- WO 2007092646 A, Sapra [0051]

10 **Literatura no patente citada en la descripción**

- **POMMIER et al.** *Biochim. Biophys. Acta*, 1998, vol. 1400 (1-3), 83-105 [0004]
- **WANG.** *Annu. Rev. Biochem.*, 1996, vol. 65, 635-92 [0004]
- **TURMAN et al.** *Biochem. Med. Metab. Biol.*, 1993, vol. 50 (2), 210-25 [0004]
- **CODERONI et al.** *Int. J. Biochem.*, 1990, vol. 22 (7), 737-46 [0004]
- **KAISERMAN et al.** *Biochemistry*, 1988, vol. , 27 (9), 3216-22 [0004]
- **SAMUELS et al.** *J. Biol. Chem.*, 1992, vol. 267 (16), 1156-62 [0004]
- **ZHAO, H. et al.** *Bioconjugate Chem.*, 2008, vol. 19, 849-859 [0005]
- **SAPRA, P. et al.** *Haematologica*, 2009, vol. 94 (10), 1456-1459 [0005]
- **PERSSON, H. et al.** *AACR-NCI-EORTC Intl Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics*, 22 October 2007 [0005]
- **AVRIL, N. et al.** *The Journal of Nuclear Medicine*, May 2009, vol. 50 (5), 55-63 [0006]
- **HARRIS L et al.** *J Clin Oncol*, 2007, vol. 25, 5287-5312 [0043]
- **KEHRER et al.** *Clin. Can. Res.*, 2000, vol. 6, 3451-3458 [0047]
- **JAMESON et al.** *Clin. Can. Res.*, 2013, vol. 19, 268-278 [0047]
- **DELGADO, J. et al.** *Laboratory Medicine*, 2001, vol. 32 (2), 92-95 [0061]
- **THERASSE, P. et al.** *Journal of the National Cancer Institute*, 2000, vol. 92 (3), 205-216 [0084]
- **M.A. ELDON ; U. HOCH.** *J. Clin Oncol*, 2011, vol. 29 [0092]