

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 893 549**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/7032 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2018 PCT/EP2018/074778**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2019 WO19053142**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2018 E 18765477 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.08.2021 EP 3681512**

(54) Título: **ABX196 para su utilización en el tratamiento de cáncer de vejiga**

(30) Prioridad:

13.09.2017 EP 17306182

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

09.02.2022

(73) Titular/es:

**ABIVAX (100.0%)
5 rue de la Baume
75008 Paris, FR**

(72) Inventor/es:

**CRABE, SANDRINE;
SCHERRER, DIDIER;
EHRLICH, HARTMUT y
POULETTY, PHILIPPE**

(74) Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 893 549 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

ABX196 para su utilización en el tratamiento de cáncer de vejiga

5 [0001] La presente invención se refiere al compuesto ABX196 y las composiciones farmacéuticas que lo comprenden para su uso en el tratamiento de cáncer de vejiga.

10 [0002] Cáncer es la causa principal de mortalidad a pesar de años de investigación y avances en el tratamiento. En particular, el cáncer de vejiga es uno de los cánceres más comunes entre los hombres. En 2014, habían 10 aproximadamente 696.440 personas con cáncer de vejiga en los Estados Unidos.

15 [0003] La vejiga es un órgano hueco situado en la parte inferior del abdomen que almacena orina hasta que ésta se evaca del cuerpo. En el cáncer de vejiga, las células malignas (tumorales) se forman en los tejidos de la vejiga. Los signos y los síntomas del cáncer de vejiga incluyen sangre en la orina (hematuria), dolor durante la micción, micción frecuente y dolor en la zona lumbar. Se conoce que fumar e infecciones frecuentes de vejiga pueden afectar al riesgo de cáncer de vejiga.

[0004] Típicamente el diagnóstico se realiza mediante cistoscopia con biopsias de tejidos.

20 [0005] El tipo más común de cáncer de vejiga es carcinoma de células transicionales que represente el 90% de los cánceres de vejiga y afecta a células uroteliales que forran el interior de la vejiga. Las células uroteliales son células transicionales que son capaces de cambiar su forma y estirarse cuando la vejiga se llena. Este tipo de cáncer también se llama carcinoma urotelial. Otros tipos de cáncer de vejiga incluyen carcinoma de células escamosas (cáncer que empieza en las células finas, aplanasadas que forran la vejiga) y adenocarcinoma (cáncer que empieza en las células que producen y liberan moco y otros fluidos).

[0006] El tratamiento de cáncer de vejiga depende de la etapa del cáncer. Puede incluir cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia o sus combinaciones.

30 [0007] Actualmente existen dos tipos de quimioterapia que se pueden utilizar para tratar cáncer de vejiga: la quimioterapia intravesical o la sistémica.

[0008] En la quimioterapia intravesical, los fármacos se administran en la vejiga a través de un catéter que se ha insertado a través de la uretra. El tratamiento local destruye únicamente las células tumorales superficiales que entran en contacto con la composición quimioterapéutica. La quimioterapia sistémica se administra normalmente por la vía intravenosa u oral. Los regímenes quimioterapéuticos más comunes para el cáncer de vejiga son terapias de combinación, tales como:

- cisplatino y gemcitabina;
- carboplatino y gemcitabina;
- terapia MVAC, que combina 4 fármacos: metotrexato, vinblastina, doxorrubicina y cisplatino.

[0009] La inmunoterapia estándar para el cáncer de vejiga es una cepa atenuada viva de *Mycobacterium bovis* llamada *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG). BCG se coloca directamente en la vejiga a través de un catéter. BCG se fija al forro interior de la vejiga y estimula el sistema inmunitario para destruir el tumor.

45 [0010] Sin embargo, aun existe una necesidad importante de terapias innovadoras para cáncer de vejiga, en particular, quimioterapia y/o inmunoterapia.

50 [0011] Particularmente, existe una necesidad de una quimioterapia mejorada para el tratamiento de cáncer de vejiga.

[0012] Un objetivo de la presente invención es proporcionar un tratamiento para cáncer de vejiga, más particularmente, para carcinoma de células transicionales de vejiga.

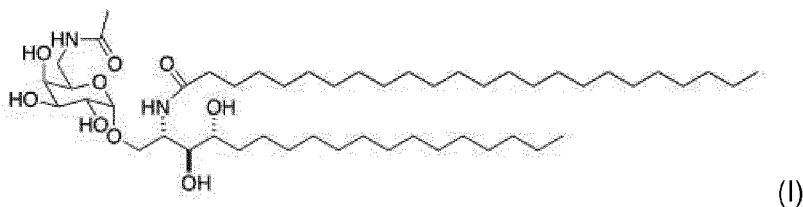
55 [0013] Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto antitumoral para su uso en el tratamiento de cáncer de vejiga.

[0014] Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un tratamiento eficaz de cáncer de vejiga, en particular, proporcionar un tratamiento que disminuye el volumen del tumor.

60 [0015] Un objetivo de la presente invención es proporcionar un tratamiento para cáncer de vejiga que no es una combinación de agentes quimioterapéuticos y/o inmunoterapéuticos.

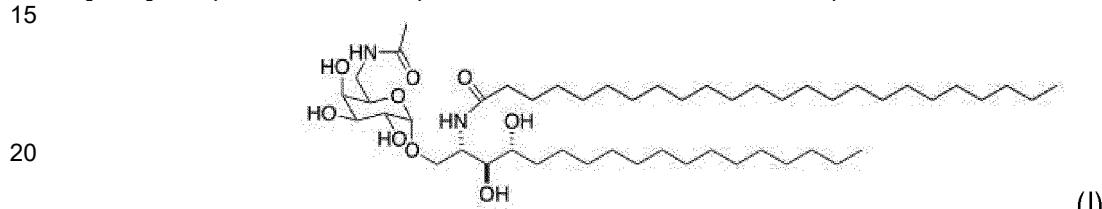
[0016] Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de cáncer de vejiga sola o en combinación con cirugía y/o radioterapia.

65 [0017] Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto ABX196 que tiene la siguiente fórmula (I):



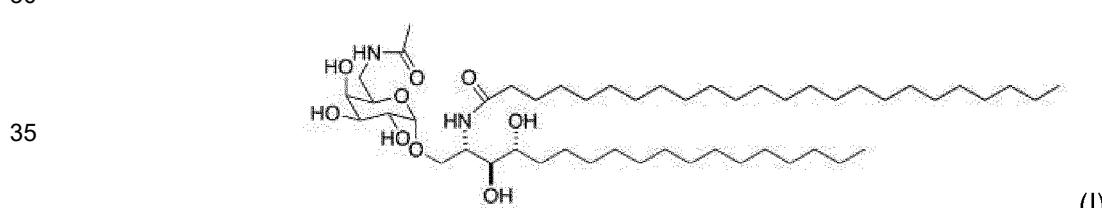
10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en un procedimiento para el tratamiento de cáncer de vejiga.

15 [0018] Más particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto ABX196 de fórmula (I):



25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en un procedimiento para el tratamiento de cáncer de vejiga, en el que dicho procedimiento no comprende la administración de un agente quimioterapéutico y/o un agente inmunoterapéutico y/o un antígeno adicional.

30 [0019] Los inventores han descubierto de manera sorprendente que el agonista NKT específico, a saber el derivado de α - α -galactosilceramida ABX196 de fórmula (I)



40 tiene una actividad antitumoral contra el cáncer de vejiga, especialmente cuando se utiliza solo. Por «utilizado solo» se entiende que ABX196 no se utiliza en combinación con un agente quimioterapéutico y/o un agente inmunoterapéutico y/o antígeno adicional.

45 [0020] Más particularmente, el compuesto ABX196 permite de manera sorprendente la disminución o la reducción del volumen de tumor de vejiga cuando se utiliza solo. Esta actividad antitumoral obtenida sin el uso de un agente quimioterapéutico y/o inmunoterapéutico y/o antígeno adicional, es de gran interés. Particularmente, pueden evitarse los efectos secundarios de otro(s) agente(s) quimioterapéutico(s) y/o inmunoterapéutico(s) con dicho tratamiento. Por lo tanto, se puede mejorar la tolerancia y el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes. El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Las referencias a los procedimientos de tratamiento en el resumen y la descripción detallada de la invención en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) utilizando la terapia (o para el diagnóstico).

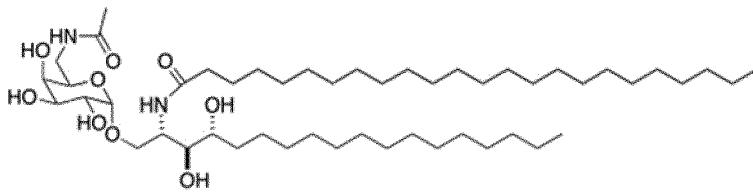
55 Descripción Detallada

ABX196

[0021] El compuesto ABX196, de fórmula (I)

60

5



(I)

10

utilizado de acuerdo con la invención, es un derivado de α -galactosilceramida que se conoce para estimular células NKT (T Asesinas Naturales). Según la presente invención, el compuesto ABX196 se refiere también a una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El término «sales farmacéuticamente aceptables» hace referencia a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de ABX196 y que no son biológicamente o, en cualquier caso, indeseables. Para la revisión de sales farmacéuticamente aceptables véanse Berge, et al. ((1977) J. Pharm. Sd, volumen 66, 1).

20 [0022] Como se explica anteriormente, de acuerdo con la presente invención, se puede utilizar ABX196 solo en el tratamiento de cáncer de vejiga. «solo» puede significar que ningún agente quimioterapéutico y/o agente inmunoterapéutico y/o antígeno adicional se utiliza o se administra con ABX196 en el tratamiento de cáncer de vejiga; ya sea simultáneamente o por separado (es decir, en combinación con ABX196). En una realización particular, ABX196 no se utiliza como un adyuvante de vacuna.

25 [0023] En una realización, la composición farmacéutica según la invención no comprende un agente quimioterapéutico y/o un agente inmunoterapéutico y/o antígeno adicional. En otra realización, dicha composición farmacéutica no comprende o no es una composición de vacuna.

30 [0024] Sin embargo, se puede utilizar ABX196 en combinación con cirugía y/o radioterapia en el tratamiento de cáncer de vejiga.

35 Agentes quimioterapéuticos

[0025] Como se utiliza en el presente documento, el término "agente quimioterapéutico" hace referencia a cualquier compuesto inhibidor de crecimiento celular o compuesto citotóxico utilizado en quimioterapia anticancerígena y que es diferente de ABX196 como se define anteriormente.

40 [0026] Dichos agentes quimioterapéuticos se conocen bien por los expertos e incluyen, por ejemplo:

- agentes alquilantes, que incluyen mostazas nitrogenadas, tales como ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, clorambucilo y melfalán; etilenaminas y metilmelaminas, tales como tiotepa; derivados de metilhidrazina, tales como procarbazina; alquilsulfonatos, tales como busulfán; nitrosoureas, tales como carmustina o lomustina; triazenos, tales como dacarbazine y temozolomida; complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatinio;
- antimetabolitos que incluyen análogos de ácido fólico, tales como metotrexato; análogos de pirimidina, tales como fluorouracilo, citarabina, gemcitabina y capecitabina; análogos de purina, tales como mercaptopurina, pentostatina, cladribina y fludarabina;
- alcaloides de vinca, tales como vinblastina, vinorelbina y vincristina;
- taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel;
- epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido;
- camptotecinas, tales como topotecan y irinotecan;
- 50 antibióticos anticáncer, tales como dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, plicamicina y epirubicina;
- antracenodionas, tales como mitoxantrona, mitomicina y bleomicina;
- inhibidores mitóticos, tales como dolastatinas;
- enzimas, tales como L-asparaginasa;
- ureas sustituidas, tales como hidroxiumera;
- 55 agentes de diferenciación, tales como tretinoína;
- inhibidores de la proteína quinasa, tales como imatinib o briostatina;
- inhibidores del proteasoma, tales como gefitinib y bortezomib;
- hormonas y antagonistas, que incluyen supresores adrenocorticales, tales como aminoglutetimida; adrenocorticosteroides, tales como prednisona; progestinas, tales como acetato de megestrol y medroxiprogesterona; estrógenos, tales como diethylstilbestrol; antiestrógenos, tales como tamoxifeno, idoxifeno, droloxifeno, zindoxifeno, trioxifeno, ICI 182,780, EM-800 y toremifeno; inhibidores de aromatasa, tales como anastrozol, letrozol y exemestano; andrógenos, tales como propionato de testosterona; antiandrógenos, tales como flutamida; y agentes liberadores de gonadotropina, tales como leuprolida.

65 [0027] "Agente quimioterapéutico" puede significar un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en doxorrubicina, ciclofosfamida, epirrubicina, idarrubicina, mitoxantrona y oxaliplatinio.

5 [0028] En una realización preferida, por consiguiente, ABX196 no se utiliza en combinación con doxorrubicina en el tratamiento de cáncer de vejiga, como se define anteriormente. En otra realización preferida, ABX196 no se utiliza en combinación con un agente quimioterapéutico que se elige del grupo que consiste en: cisplatino, carboplatino, gemcitabina, metotrexato, vinblastina y doxorrubicina en el tratamiento de cáncer de vejiga como se define anteriormente.

10 [0029] El término «agente quimioterapéutico» puede hacer referencia a un compuesto formulado en una composición farmacéutica que puede comprender adicionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 *Agentes inmunoterapéuticos*

15 [0030] Como se utiliza en el presente documento, el término "agente inmunoterapéutico" se refiere a un agente anticanceroso que media los efectos antineoplásicos iniciando una respuesta inmune nueva o de refuerzo de existente contra las células cancerosas, tales como anticuerpos o linfocitos que reconocen un antígeno tumoral y que es diferente de ABX196 como se define anteriormente.

20 [0031] El agente inmunoterapéutico se puede clasificar como "activo" o "pasivo" basándose en su capacidad de (re)activar el sistema inmune del huésped contra las células malignas.

25 [0032] Un "anticuerpo" puede ser un anticuerpo de origen natural o convencional en el que dos cadenas pesadas se unen una con la otra mediante enlaces de disulfuro y cada cadena pesada se une a una cadena ligera mediante un enlace de disulfuro. Como se utiliza en el presente documento, el término «anticuerpo» significa anticuerpos convencionales y fragmentos de los mismos, así como también anticuerpos de dominio único y fragmentos de los mismos, en particular, cadena pesada variable de anticuerpos de dominio único y anticuerpos químéricos, humanizados, biespecíficos o multiespecíficos.

30 [0033] Como se utiliza en el presente documento, los anticuerpos incluyen también «anticuerpos de dominio único» que son anticuerpos cuyas regiones determinantes de complementariedad son parte de un polipéptido de dominio único. Los ejemplos de anticuerpos de dominio único incluyen anticuerpos de cadena pesada, anticuerpos naturalmente desprovistos de cadenas ligeras, anticuerpos de dominio único derivados de anticuerpos de cuatro cadenas convencionales, anticuerpos de dominio único modificados. Los anticuerpos de dominio único pueden derivarse de cualquier especie que incluye, pero no se limita a, ratón, humano, camello, llama, cabra, conejo y bovino. Los anticuerpos de dominio único pueden ser anticuerpos de dominio único de origen natural conocidos como anticuerpo de cadena pesada desprovisto de cadenas ligeras, tal como aquellos producidos por las especies Camelidae, por ejemplo, camello, dromedario, llama, alpaca y guanaco.

35 [0034] La cadena pesada variable de estos anticuerpos de dominio único desprovistos de cadenas ligeras se conoce en la técnica como "VHH" o "nanocuerpo". Similar a dominios de VH convencional VH, los VHH contienen cuatro FRs y tres CDRs.

40 [0035] El término "anticuerpo monoclonal" o "mAb" como se utiliza en el presente documento hace referencia a una molécula de anticuerpo de una composición de aminoácidos única que se dirige contra un antígeno específico.

45 [0036] Un anticuerpo monoclonal se puede producir mediante un clon único de células B o hibridoma, pero también puede ser recombinante, es decir, producido mediante modificación de proteína.

50 [0037] El término "anticuerpo químérico" hace referencia a un anticuerpo modificado que contiene una o más región(es) de un anticuerpo y una o más regiones de uno o más de otro(s) anticuerpo(s). Particularmente, un anticuerpo químérico comprende un dominio VH y un dominio VL de un anticuerpo derivado de un animal no humano, conjuntamente con un dominio CH y un dominio CL de otro anticuerpo, en particular, un anticuerpo humano. Como el animal no humano, se puede utilizar a cualquier animal, tal como, ratón, rata, hámster, conejo o similar. Un anticuerpo químérico puede significar también un anticuerpo multiespecífico que tiene una especificidad para como mínimo dos antígenos diferentes. En una realización, un anticuerpo químérico tiene dominios variables de origen ratón y dominios constantes de origen humano.

55 [0038] El término "anticuerpo humanizado" hace referencia a un anticuerpo que inicialmente completamente o en parte es de origen no humano y que ha sido modificado para sustituir determinados aminoácidos, particularmente, en las regiones marco de las cadenas pesadas y ligeras para prevenir o minimizar una respuesta inmune en humanos. Los dominios constantes de un anticuerpo humanizado son la mayoría del tiempo dominios CH y CL humanos. En una realización, un anticuerpo humanizado tiene dominios constantes de origen humano.

60 [0039] Los "fragmentos" de anticuerpos (convencionales) comprenden una parte de un anticuerpo intacto, particularmente, la región de unión a antígeno o la región variable del anticuerpo intacto. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen Fv, Fab, F(ab')₂, Fab', dsFv, (dsFv)₂, scFv, sc(Fv)₂, diabodies, anticuerpos biespecíficos y multiespecíficos formados a partir de los fragmentos de anticuerpo. Un fragmento de un anticuerpo convencional puede

ser también un anticuerpo de dominio único, tal como, un anticuerpo de cadena pesada o VHH.

[0040] El término "Fab" significa un fragmento de anticuerpo que tiene un peso molecular de aproximadamente 50.000 Da y actividad de unión a antígeno, en el que aproximadamente la mitad del lado N terminal de cadena H y la cadena L entera, entre fragmentos obtenidos mediante el tratamiento de IgG con una proteasa, papaína, se unen a través de un enlace de disulfuro.

[0041] El término "F(ab')₂" hace referencia a un fragmento de anticuerpo que tiene un peso molecular de aproximadamente 100.000 Da y actividad de unión a antígeno, que es ligeramente más grande que el Fab unido mediante un enlace de disulfuro de la región bisagra, entre fragmentos obtenidos mediante el tratamiento de IgG con una proteasa, pepsina.

[0042] El término "Fab'" se refiere a un fragmento de anticuerpo que tiene un peso molecular de aproximadamente 50.000 Da y actividad de unión a antígeno, que se obtiene cortando un enlace de disulfuro de la región bisagra del fragmento F(ab')₂.

[0043] Un polipéptido de cadena única Fv ("scFv") es un heterodímero VH:VL unido de manera covalente que se expresa normalmente a partir de una fusión de genes que incluye genes que codifican VH y VL unidos mediante un enlazador que codifica péptido. Los fragmentos de scFv humano incluyen CDRs que se mantienen en una conformación apropiada, en particular, utilizando técnicas de recombinación genética. Los fragmentos de anticuerpo divalente y multivalente pueden formarse espontáneamente mediante la asociación de scFvs monovalente o pueden generarse mediante el acoplamiento de scFvs, monovalente mediante un enlace de péptido, tal como, sc(Fv)₂ divalente.

[0044] "dsFv" es un heterodímero VH:VL establecido mediante un enlace de disulfuro.

[0045] "(dsFv)₂" significa dos dsFv enganchado por un enlazador de péptido.

[0046] El término "anticuerpo biespecífico" o "BsAb" significa un anticuerpo que combina los sitios de unión a antígeno de dos anticuerpos dentro de una molécula única. Por consiguiente, BsAbs son capaces de unir dos antígenos diferentes simultáneamente.

[0047] El término "anticuerpo multiespecífico" significa un anticuerpo que combina los sitios de unión a antígeno de dos o más anticuerpos dentro de una molécula única.

[0048] El término "diabodies" hace referencia a fragmentos de anticuerpo pequeños con dos sitios de unión a antígeno, cuyos fragmentos comprenden un dominio variable de cadena pesada (VH) conectado a un dominio variable de cadena ligera (VL) en la misma cadena de polipéptidos (VH-VL). Cuando se utiliza un enlazador que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios en la misma cadena, los dominios están obligados a emparejarse con los dominios complementarios de otra cadena y crear dos sitios de unión a antígeno.

[0049] "Agente inmunoterapéutico" puede significar un anticuerpo monoclonal o un fragmento del mismo, en particular, un fragmento seleccionado del grupo que consiste en Fv, Fab, F(ab')₂, Fab', dsFv, (dsFv)₂, scFv, sc(Fv)₂, diabodies y VHH.

[0050] "Agente inmunoterapéutico" puede significar de manera preferente un anticuerpo monoclonal.

[0051] El agente inmunoterapéutico puede ser un anticuerpo, particularmente, un anticuerpo monoclonal, específico de un antígeno tumoral seleccionado del grupo que consiste en Her2/neu, EGFR, VEGF, CD20, CD52, CD33, TACE, catepsina S, uPA, uPAR, PD-1, Glipican-3, claudin-3, claudin-4, BMCA y CTLA4. El agente inmunoterapéutico puede ser un anticuerpo, en particular, un anticuerpo monoclonal, específico de PD-1. En una realización, el agente inmunoterapéutico es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en: anti-PD-1, anti-CTLA-4, anti-PD-L1, anti-GITR, anti-CD38, anti-4-1BB, anti-OX40, anti-LAG3 y anti-TIM-3. El agente inmunoterapéutico puede ser particularmente un anticuerpo monoclonal anti-PD1.

[0052] Los ejemplos de anticuerpos monoclonales específicos de antígenos tumorales se conocen bien por el experto e incluyen rituximab, trastuzumab (Herceptin), alemtuzumab, cetuximab, panitumumab, bevacizumab, ipilimumab, nivolumab (también se conocen como anticuerpo anti-PD-1 MBS-936558, MDX-1106 u ONO-4538), pembrolizumab (también conocido como anticuerpo anti-PD-1 MK- 3475), pidilizumab (también conocido como anticuerpo anti-PD-1 CT-011), anticuerpo anti-PD-1 BMS-936559, anticuerpo anti-PD-1 MPDL3280A, anticuerpo anti-PD-1 MEDI4736, anticuerpo anti-PD-1 MSB0010718C, anticuerpo anti-TACE D1(A12), anticuerpo anti-TACEA 9, anticuerpo S anticatepsina Fsn0503h, anticuerpo anti-uPAR ATN-658 o el anticuerpo anti-BMCA J6M0.

[0053] "Agente inmunoterapéutico" puede significar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en nivolumab, pembrolizumab y pidilizumab.

[0054] En una realización preferida, por consiguiente, ABX196 no se utiliza en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-PD1 o BCG, preferiblemente anticuerpo monoclonal anti-PD1, en el tratamiento de cáncer de vejiga como se define anteriormente.

5 [0055] El agente inmunoterapéutico puede ser también un conjugado que comprende un anticuerpo monoclonal como se define anteriormente y un agente quimioterapéutico como se define en la sección "Agente Quimioterapéutico" anteriormente.

10 [0056] En otra realización, el agente inmunoterapéutico es una célula T transferida adoptivamente.

15 [0057] El término "transferencia de células adoptivas" hace referencia a un variante de inmunoterapia anticáncer basada en células que implica de manera general (1) la colección de linfocitos circulantes o infiltrantes de tumor, (2) su selección/modificación/expansión/activación *ex vivo* y (3) su (re)administración a pacientes, más a menudo después de precondicionamiento de agotamiento de linfocitos y en combinación con agentes inmunoestimuladores.

15 [0058] El agente inmunoterapéutico se puede formular en una composición farmacéutica que puede comprender además excipientes farmacéuticamente aceptables, como se define a continuación.

Antígeno

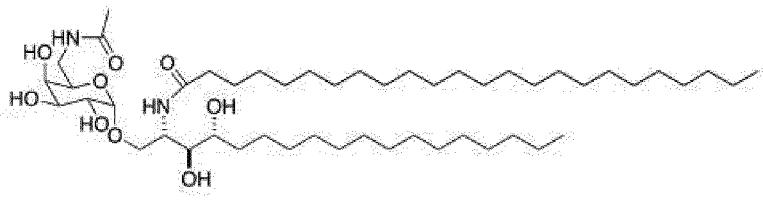
20 [0059] El término "antígeno" como se utiliza en el presente documento hace referencia a un anticuerpo o una proteína de unión similar a anticuerpo. El término se refiere además a una molécula que es capaz de utilizarse en un animal para producir anticuerpos que son capaces de unirse a un epítopo de aquel antígeno. Un antígeno diana puede tener uno o más epítopos.

25 [0060] Preferiblemente, "antígeno" significa un "antígeno tumoral" que es un antígeno que se expresa exclusivamente en, se asocia con, o se sobreexpresa en un tejido tumoral. Los antígenos tumorales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, 5- α -reductasa, α -fetoproteína (AFP), AM-1, APC, APRIL, gen de antígeno de melanoma B (BAGE), β -catenina, Bcl12, Bcr-Abl, Brachury, CA-125, caspasa-8 (CASP-8, también conocido como FLICE), Catepsina S, CD19, CD20, Cd21/receptor 2 del complemento (CR2), CD22/BL-CAM, CD23/Fc ϵ RII, CD33, Cd35/receptor 1 del complemento (CRT), CD44/PGP-1, Cd45/antígeno común de leucocitos (LCA), Cd46/proteína cofactor de membrana (MCP), CD52/CAMPATH-1, Cd55/factor acelerador de la degradación (DAF), CD59/protectina, CDC27, CDK4, antígeno carcinoembrionario (CEA), c-myc, ciclooxigenasa-2 (cox-2), suprimido en el gen de cáncer colorrectal (DCC), DcR3, E6/E7, CGFR, EMBP, Dna78, farnesiltransferasa, factor-8a de crecimiento de fibroblasto (FGF8a), factor-8b de crecimiento de fibroblasto (FGF8b), FLK-1/KDR, receptor de ácido fólico, G250, familia de genes de antígeno de melanoma G (familia GAGE), gastrina 17, hormona liberadora de gastrina, gangliósido 2 (GD2)/gangliósido 3 (Gd3)/ácido-2 gangliósido-monosialico (GM2), hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), UDP-GlcNAc:R1Man(α 1-6)R2[GlcNAc a Man(α 1-6)] β 1,6-N-acetilglucosaminiltransferasa V (GnTV), GP1, gp100/Pme1-17, gp-100-in4, gp15, gp75/proteína-1 relacionada con tirosina (gp75/TRP-1), gonadotropina coriónica humana (hCG), heparanasa, Her2/neu, EGFR, virus de tumor mamario humano (HMTV), proteína de choque térmico de 70 kD (HSP70), transcriptasa reversa de telomerasa humana (hTERT), receptor-1 de factor de crecimiento parecido a insulina (IGFR-1), receptor de interleucina-13 (IL-13R), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), Ki67, KIAA0205, K-ras, H-ras, N-ras, KSA, LKLR-FUT, familia codificadora de antígeno de melanoma (familia MAGE, que incluye como mínimo MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, y MAGE-4), mamaglobina, MAP17, antígeno de Melan-A/melanoma reconocido por las células T-1 (MART-1), mesotelina, MIC A/B, MT-MMPs, mucina, antígeno NY-ESO-1 específico de testículos, osteonectina, p15, P170/MDR1, p53, p97/melanotransferrina, PAI-1, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), PRAME, probasina, progenipoietina, antígeno prostático específico (PSA), antígeno prostático específico de membrana (PSMA), fosfatasa ácida prostática (PAP), RAGE-1, Rb, RCAS1, SART-1, familia SSX, STAT3, STn, TAG-72, factor- α de crecimiento transformante (TGF- α), factor- β de crecimiento transformante (TGF- β), uPA, uPAR, 50 Enzima Convertidora de TNF- α (TACE), Timosina- β -15, factor- α de necrosis tumoral (TNF- α), TP1, TRP-2, tirosinasa, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), ZAG, p16INK4, PD-1, PD-L1, PD-L2, glicopán-3, claudina-3, claudina-4, BMCA y glutatión-S-transferasa (GST).

55 [0061] Preferiblemente, el compuesto ABX196 se utiliza solo, no en combinación con un antígeno, preferiblemente, no en combinación con un antígeno tumoral, tal como un antígeno expresado por las células de cáncer de melanoma, por ejemplo, TRP-2.

Composición farmacéutica

60 [0062] La invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende el compuesto ABX196 de fórmula (I):



5 para su uso como se define anteriormente, y uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s).

[0063] La composición farmacéutica utilizada en el contexto de la invención puede comprender además excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 [0064] «Farmacéuticamente» o «farmacéuticamente aceptable» se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción inapropiada cuando se administra a un mamífero, especialmente un ser humano, según sea apropiado. Un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable se refiere a un relleno, diluyente, material de encapsulación o formulación auxiliar de cualquier tipo no tóxico sólido, semisólido o líquido.

15 [0065] La composición farmacéutica utilizada en el contexto de la invención puede administrarse utilizando cualquier vía adecuada bien conocida por el experto. Como se entiende por los expertos, la composición farmacéutica puede formularse adecuadamente para ser compatible con la vía deseada de administración. Los ejemplos de vías adecuadas de administración incluyen administración parenteral, por ejemplo, administración intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, oral (por ejemplo, bucal, inhalada, nasal y pulverización pulmonar), intradérmica, transdérmica (tópica), transmucosal, intraocular y rectal.

20 [0066] Preferiblemente, ABX196 o la composición farmacéutica utilizada en el contexto de la invención se administra por vía intravenosa, intravesical (es decir, localmente en la vejiga) o intratumoral.

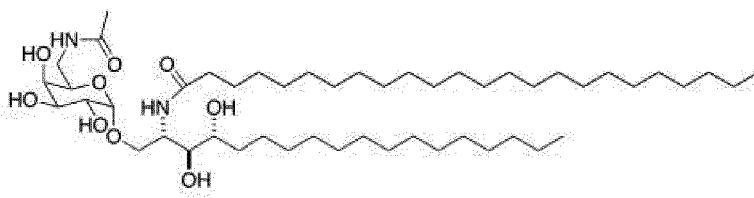
25 [0067] En una realización, ABX196 o la composición farmacéutica utilizada en el contexto de la invención se administra por vía intravesical (es decir, localmente en la vejiga) o intravenosa.

30 [0068] ABX 196 o la composición farmacéutica utilizada en el contexto de la invención puede administrarse una vez a un paciente que lo necesita o varias veces.

35 [0069] La composición farmacéutica utilizada en el contexto de la invención se puede administrar en dosis de compuesto ABX196 de como mínimo 0,2 µg/paciente. En una realización, la composición farmacéutica utilizada en el contexto de la invención se puede administrar en dosis de compuesto ABX196 de como mínimo 3 ng/kg, por ejemplo, entre 3 ng/kg y 5 ng/kg. Las dosis eficaces varían dependiendo de la vía de administración.

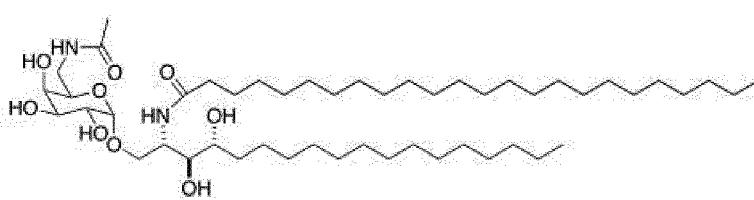
Procedimiento de tratamiento

40 [0070] La presente invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento de cáncer de vejiga como se define anteriormente, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto ABX196 de fórmula (I) como se define anteriormente.



45 [0071] En una realización particular, dicho procedimiento no comprende la administración de un agente quimioterapéutico y/o agente inmunoterapéutico y/o antígeno adicional como se define anteriormente.

55 [0072] La presente invención se refiere también al uso de un compuesto ABX196 de fórmula (I)



para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de vejiga. En una realización particular, dicho uso no comprende la administración de un agente quimioterapéutico y/o agente immunoterapéutico y/o antígeno adicional como se define anteriormente.

- 5 **Cáncer de vejiga**
- [0073] En una realización, el cáncer de vejiga se selecciona del grupo que consiste en: carcinoma de células transicionales de vejiga, carcinoma de células escamosas de vejiga y adenocarcinoma de vejiga; preferiblemente carcinoma de células transicionales de vejiga.
- 10 [0074] El carcinoma de células transicionales puede ser de bajo grado o de alto grado. El «carcinaoma de células transicionales de bajo grado» puede significar un cáncer de vejiga que recae después del tratamiento (cáncer recurrente). El «carcinaoma de células transicionales de alto grado» puede significar un cáncer de vejiga que recae después del tratamiento y se extiende por la capa muscular de la vejiga a otras partes del cuerpo, y finalmente a nódulos linfáticos.
- 15 [0075] En otra realización, el cáncer de vejiga es un cáncer superficial o invasivo.
- 20 [0076] "Cáncer de vejiga superficial" significa cuando el cáncer de vejiga se encuentra en el forro de la vejiga.
- [0077] "Cáncer invasivo o infiltrante" significa un cáncer de vejiga que se ha extendido a través del forro de la vejiga e invade la pared muscular de la vejiga y/o se ha extendido a órganos cercanos y/o nódulos linfáticos.
- 25 [0078] En una realización particular, el cáncer de vejiga se selecciona de los cánceres de vejiga que tienen una de las siguientes etapas:
- Etapa 0a: El cáncer de esta etapa se encuentra únicamente en la superficie del forro interior de la vejiga. Este tipo de cáncer también se llama carcinoma urotelial papilar no invasivo (Ta, N0, M0).
 - Etapa 0 es: El cáncer de esta etapa, también conocido como plano, se encuentra únicamente en el forro interior de la vejiga y es de alto grado (Tis, N0, M0).
 - Etapa I: El cáncer ha crecido a través del forro interior de la vejiga hasta la lámina propia (T1, N0, M0).
 - Etapa II: El cáncer se ha expandido hasta la pared muscular gruesa de la vejiga. También se llama cáncer invasivo o cáncer invasivo del músculo (T2, N0, M0).
 - Etapa III: El cáncer se ha extendido a través de la pared muscular hasta la capa de grasa del tejido circundante de la vejiga. También puede haberse extendido hasta la próstata en un hombre o el útero y la vagina en una mujer (T3 o T4a, N0, M0).
 - Etapa IV: Cualquiera de estas condiciones:
- 40 ➤ El tumor se ha extendido a la pared pélvica o la pared abdominal, pero no a los nódulos linfáticos u otras partes del cuerpo (T4b, N0, M0).
- El tumor se ha extendido a uno o más nódulos linfáticos regionales, pero no a otras partes del cuerpo (cualquiera de T, N1-3, M0).
- El tumor puede haberse extendido o no a los nódulos linfáticos, pero se ha extendido a otras partes del cuerpo (cualquiera de T, cualquiera de N, M1).
- 45 [0079] En una realización particular, según el uso de la invención, el volumen de tumor de vejiga después del tratamiento con el compuesto ABX196 se disminuye en comparación con el volumen de tumor de vejiga antes del tratamiento.
- 50 [0080] En otra realización particular, según el uso de la invención, el volumen de tumor de vejiga después del tratamiento con el compuesto ABX196 disminuye en comparación con el volumen de tumor de vejiga después del tratamiento con otro agente quimioterapéutico y/o agente immunoterapéutico y/o antígeno, preferiblemente otro agente immunoterapéutico, tal como, anticuerpo anti-PD1.
- 55 [0081] En otra realización particular, según el uso de la invención, el volumen de tumor de vejiga después del tratamiento con el compuesto ABX196 disminuye o es el mismo que el volumen de tumor de vejiga después del tratamiento con BCG, preferiblemente para la misma duración de tratamiento.
- 60 [0082] En una realización, según el uso de la invención, el volumen de tumor de vejiga después del tratamiento con el compuesto ABX196 disminuye en comparación con el volumen de tumor de vejiga después del tratamiento con un control. Preferiblemente, dicho tratamiento con un control se refiere a un tratamiento con un vehículo (es decir, una composición que no comprende ningún agente antitumoral), un agente immunoterapéutico o un agente quimioterapéutico administrado al tumor de vejiga, preferiblemente durante el mismo tiempo que el tratamiento. En una realización, «volumen de tumor de vejiga» se refiere al significado «volumen de tumor de vejiga».
- 65 [0083] En una realización, la proporción de T/C (%) del compuesto ABX196 se comprende entre 50% y 60%, por

ejemplo, es de aproximadamente 54%, y preferiblemente inferior o igual a 42%.

[0084] El porcentaje de la proporción tratado/control (T/C (%)) se puede calcular dividiendo el volumen promedio de tumor tratado entre el volumen promedio de tumor de control y multiplicándolo por 100. Por ejemplo, el volumen promedio de tumor tratado se obtiene después de la administración de ABX196, y el volumen promedio de tumor de control se obtiene después de la administración del vehículo de ABX196, evaluándose dichos volúmenes de tumores al mismo tiempo.

[0085] En una realización particular, dicho tratamiento de cáncer de vejiga comprende además cirugía y/o radioterapia.

[0086] "Cirugía" puede significar la resección transuretral del tumor de vejiga (solamente eliminación del tumor) o la cistectomía parcial o completa (eliminación de una parte o de la totalidad de vejiga).

[0087] "Radioterapia" puede significar el uso de rayos x de alta energía u otras partículas para destruir células cancerosas. La radioterapia puede administrarse mediante implantes. Un régimen de radioterapia consiste normalmente en un número específico de tratamientos administrados durante un periodo de tiempo establecido.

[0088] Todas las realizaciones mencionadas anteriormente se aplican en el uso de ABX196 como se define anteriormente o el uso de la composición farmacéutica como se define anteriormente o en el procedimiento de tratamiento según la invención.

[0089] De acuerdo con la invención, el término "paciente", "sujeto" o "sujeto que lo necesita" está destinado a un humano o un mamífero no humano afectado o posiblemente afectado por un cáncer de vejiga.

[0090] En el contexto de la invención, el término «tratar» o «tratamiento» significa revertir, mitigar, inhibir el progreso de o prevenir el trastorno o la afección a los cuales se aplica dicho término o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección.

[0091] "Cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto ABX196 para tratar un cáncer de vejiga, (por ejemplo, para limitar el crecimiento o ralentizar o bloquear metástasis de tumor) con una proporción de beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se entenderá que el uso total diario de los compuestos de la presente invención se decidirá por el médico dentro del alcance del juicio médico. El nivel específico de dosis terapéuticamente eficaz para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno, la actividad de los compuestos específicos utilizados, las combinaciones específicas utilizadas, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción de los compuestos específicos utilizados, la duración del tratamiento, los fármacos utilizados en combinación o simultáneamente con los compuestos específicos utilizados y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, dentro del conocimiento de la técnica está empezar las dosis de los compuestos a niveles más bajos que aquellos requeridos para alcanzar el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta conseguir el efecto deseado.

[0092] Más particularmente, el término "tratamiento de cáncer de vejiga" como se utiliza en el presente documento incluye como mínimo una de las siguientes características: mitigación de los síntomas asociados con el cáncer de vejiga, una reducción en el alcance del tumor canceroso (por ejemplo, una reducción en el crecimiento de tumor), una estabilización del estado del tumor canceroso (por ejemplo, inhibición del crecimiento de tumor), una prevención de la propagación adicional del cáncer (por ejemplo, una metástasis), una prevención de la aparición o reaparición de un cáncer, un retraso o una demora de la progresión del cáncer (por ejemplo, una reducción en el crecimiento tumoral) o una mejora en el estado del cáncer (por ejemplo, una reducción en el tamaño o volumen de tumor).

[0093] La presente invención se ilustrará además con las figuras y los ejemplos a continuación.

Descripción de las Figuras

[0094]

La Figura 1 muestra el volumen promedio del tumor de vejiga en función del tiempo después de la inducción del tumor dependiendo de los diferentes tratamientos probados.

La Figura 2 muestra la inhibición del crecimiento del tumor (T/C%) n el día 23 después de la inducción del tumor dependiendo de los diferentes tratamientos probados.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Actividad antitumoral del compuesto ABX196

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

[0095] El objetivo de este estudio es determinar la actividad antitumoral de ABX196 o de anticuerpo anti-PD-1, administrados sistémicamente solos, en modelos ectópicos singénicos MBT2 y, en particular, para evaluar la capacidad de estos agentes para tratar tumores subcutáneos establecidos.

5

MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS

1. Productos

[0096] Anticuerpo anti-PD-1 (ref.: BE0146, BioXcell; clon: RMP1-14, reactividad: ratón; isotipo: IgG2a de rata; condiciones de almacenamiento: +4°C). El anticuerpo anti-PD-1 se prepara en solución salina tamponada con fosfato (PBS) u otro vehículo adecuado de acuerdo con la recomendación del fabricante. El anticuerpo anti-PD-1 se administra en una dosis de 10 mg/kg. El anticuerpo anti-PD-1 se inyecta en la cavidad peritoneal de ratones (Intraperitonealmente, IP). El anticuerpo anti-PD-1 se administra en un volumen de la dosis de 10 ml/kg/administración.

15

[0097] ABX196 se proporciona en forma de una solución de 250 µg/ml y se administra en una dosis de 100 ng por ratón. ABX196 se inyecta por vía intravenosa en la vena caudal de ratones (IV, *bolus*). ABX196 se administra en un volumen fijo de la dosis de 100 µl (es decir, aproximadamente 5 ml/kg/administración para un ratón que pesa 20 g).

20

2. Línea celular de cáncer

[0098]

Tabla 1: Línea celular de cáncer

25

Línea celular	Tipo	Especie	Origen
MBT-2	Carcinoma de vejiga	ratón	ATCC ^a

La línea celular MBT-2 murina se derivó de un tumor de vejiga inducido por agente carcinógeno en ratones C3H/HeJ. La línea celular MBT-2 se obtuvo de Dr Cozzi, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Nueva York, EE. UU.).

[0099] Las células tumorales se cultivan como monocapa a 37°C en una atmósfera humidificada (5% CO₂, 95% de aire). El medio de cultivo es RPMI 1640 que contiene 2 mM de L-glutamina (ref: BE12-702F, Lonza, Verviers, Bélgica) suplementado con suero bovino fetal al 10% (ref: 3302, Lonza). Las células tumorales se adhieren a matraces de plástico. Para su uso experimental, las células tumorales se separan del matraz de cultivo utilizando un tratamiento de 5 minutos con tripsina-verseno (ref: BE02-007E, Lonza), en un medio de Hanks sin calcio o magnesio (ref: BE10-543F, Lonza) y se neutralizan añadiendo un medio de cultivo completo.

30

[0100] Las células se cuentan y su viabilidad se evalúa utilizando un ensayo de exclusión con azul tripano al 0,25%.

35

3. Animales

[0101] Se obtienen 68 (sesenta y ocho) hembras sanas de ratones C3H/HeJ (C3H/HeOuJ), de 6-7 semanas de edad, del Laboratorio Jackson (Bar Harbor, Maine) para el modelo MBT-2.

40

4. Inducción de tumores MBT-2 en animales

[0102] Los tumores MBT-2 se inducen mediante una inyección subcutánea de 1x10⁶ células en 200 µL de RPMI 1640 en el lateral derecho de los sesenta ocho animales hembras.

45

5. Programa de tratamiento

[0103] El tratamiento empieza cuando los tumores alcanzan un volumen medio de 80-120 mm³ (día 13 en este experimento). Se distribuyen al azar los sesenta ocho ratones para el modelo MBT-2 de acuerdo con su volumen de tumor individual en 4 grupos cada uno (uno no se muestra) de 12 animales utilizando el software Vivo Manager® (Biosystemes, Couthernon, Francia). Se lleva a cabo una prueba estadística (análisis de la varianza, ANOVA) para analizar la homogeneidad entre los grupos. Se escogió el programa de tratamiento siguiente:

50

Los animales del grupo 1 reciben una inyección IV de vehículo ABX196 y una inyección IP de vehículo de anticuerpo anti-PD-1.

Los animales del grupo 2 reciben una inyección IV de 100 ng de ABX196,

Los animales del grupo 3 reciben administraciones de anticuerpo anti-PD-1 dos veces por semana.

El programa de tratamiento se resume en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2: Programa de tratamiento

Grupo	Número de animales	Tratamiento	Dosis (mg/kg/administración)	Vía de administración	Programa de tratamiento
1	12	Vehículo ABX196 Vehículo Anti-PD-1 Ab	- -	IV IP	Q1Dx1 TWx2
2	12	ABX196	100 ng	IV	Q1Dx1
3	12	Ab anti-PD-1	10 mg/kg	IP	TWx2

- *: La inyección IP de Ab anti-PD-1 comienza después de la primera administración IV de ABX196 (Administración simultánea) sin ningún retraso.

RESULTADOS

5

1. Volumen de tumor:

[0104] Los resultados se proporcionan en la Figura 1 que muestra el volumen promedio de tumor en función del tiempo después de la inducción del tumor (estimulación post-tumoral). Estos resultados muestran que ABX196 disminuye el volumen del tumor de manera más eficaz que los anticuerpos anti-PD-1.

10

2. Inhibición de crecimiento tumoral:

15

[0105] Los análisis estadísticos de la inhibición de crecimiento tumoral se evalúan como se muestra en la Tabla 3 del presente documento a continuación.

Tabla 3: Análisis estadísticos de crecimiento tumoral el día 20 entre cada grupo con la prueba de ANOVA de una vía; valor p = 0,0226 (*); Prueba de comparación múltiple por pares de Bonferroni

	Vehículo	ABX196	Anti-PD-1
Vehículo		*	ns
ABX196	*		ns
Anti-PD-1	ns	ns	

Ns: no significativo; valor p <0,05*

20

[0106] La inhibición de crecimiento tumoral (T/C) se define como la proporción de los volúmenes promedios de tumores del grupo tratado frente al grupo de control. El valor óptimo es la proporción mínima de T/C que refleja la inhibición máxima de crecimiento tumoral conseguida. Se observa en la Figura 2 que ABX196 inhibe más eficazmente el crecimiento tumoral que los anticuerpos anti-PD-1. Los valores correspondientes de T/C (%) se proporcionan en la Tabla 4 a continuación.

25

Tabla 4: Valores de T/C (%)

	ABX196	Anti-PD-1
T/C (%)	54	93

Ejemplo 2: El estudio de comparación con tratamiento convencional de cáncer de vejiga

30

[0107] Objetivo: comparar ABX196 con la vacuna BCG (tratamiento convencional) en el modelo OT. Las etapas del protocolo son:

- Amplificación *in vitro* de la línea celular de tumor MBT-2;
- Inyección ortotópica de células tumorales en ratones;
- Distribución aleatoria de ratones basada en peso corporal (4 grupos, 12 ratones/grupo);
- Preparación del tratamiento;
- Tratamiento de los grupos de ratones siguiendo el programa presentado a continuación:

35

40

Grupo	Número de animales	Tratamiento	Dosis (mg/kg/administración)	Vía de administración	Programa de tratamiento
1	12	No tratado	-	-	-
2	12	ABX 196		IV	Q1Dx1

3	12	Ab anti-PD-1	10	IP	TWx2
4	12	BCG	1,35	Instilación	Q7Dx3

- 5 - Monitorización dos veces por semana del peso corporal de ratones;
 - Monitorización diaria del comportamiento y la supervivencia de ratones; y
 - Recogida de sangre (para preparación de suero) de todos los ratones 12-18 horas después de la primera inyección de ABX196.

Ejemplo 3: Estudio de actividad antitumoral de ABX196, anticuerpos que reconocen anti-PD-1 y BCG en ratones que tienen células tumorales mbt-2 ortotópicas.

10 1. Animales y cuidado de animales:

[0108] Se compran y se ponen en jaulas 105 ratones C3H bajo las condiciones SPF durante 6 semanas.

15 2. Estudio de actividad antitumoral:

[0109] Las etapas de protocolo son:

- Amplificación *in vitro* de la línea celular de tumor MBT-2;
- Inyección ortotópica de células tumorales en los ratones;
- Distribución aleatoria de ratones basada en peso corporal (7 grupos, 12 ratones/grupo, 84 ratones en total); y
- Tratamiento de los de ratones siguiendo el programa del presente documento a continuación:

Grupo	Número de Animales	Tratamiento	Dosis (mg/kg/inyección)	Vía	Programa de tratamiento
1	12	No tratado	-	-	-
2	12	ABX196	A determinar	IV	Q1Dx1
3	12	Anti-PD-1 Ab	10	IP	TWx2
4	12	BCG	1,35	Instilación	Q7Dx3
5	12	ABX196 Anti-PD-1 Ab	A determinar 10	IV IP	Q1Dx1 TWx2
6	12	ABX196 Anti-PD-1 Ab	A determinar 10	IV IP	Q10Dx2 TWx2
7	12	ABX196 BCG	A determinar 1,35	IV Instilación	Q10Dx2 Q7Dx3

*Q1Dx1 = una administración

TWx2 = Dos veces por semana

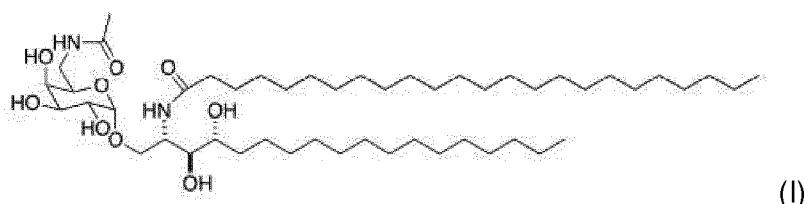
Q7Dx3= 1 inyección cada 7 días, x3

Q10Dx2 : 2 inyecciones cada 10 días

REIVINDICACIONES

1. Compuesto ABX196 de fórmula (I):

5

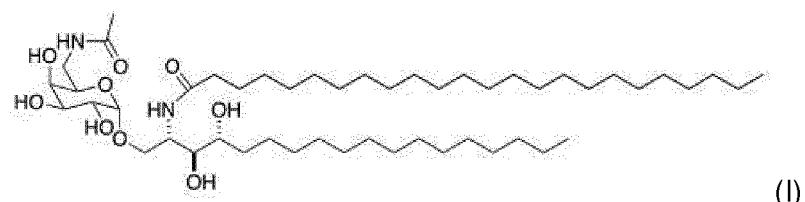


10

15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en un procedimiento para el tratamiento de cáncer de vejiga, en el que dicho procedimiento no comprende la administración de un agente quimioterapéutico y/o un agente inmunoterapéutico y/o un antígeno adicional.

20 2. Compuesto ABX196 de fórmula (I):

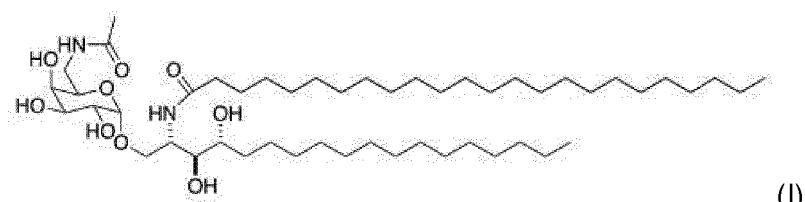
25



30 para su uso, según la reivindicación 1, en el que el cáncer de vejiga se selecciona del grupo que consiste en: carcinoma de células transicionales de vejiga, carcinoma de células escamosas de vejiga y adenocarcinoma de vejiga.

35 3. Compuesto ABX196 de fórmula (I):

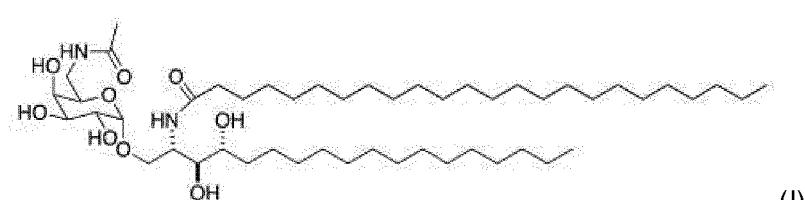
40



45 para su uso, según la reivindicación 2, en el que el cáncer de vejiga es el carcinoma de células transicionales de vejiga.

4. Compuesto ABX196 de fórmula (I):

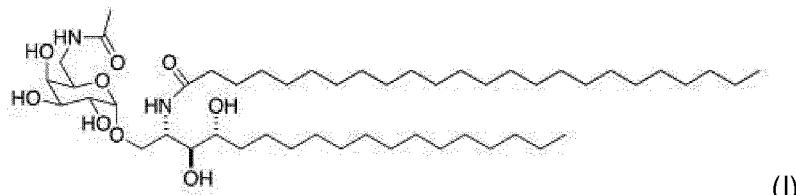
50



55 60 para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cáncer de vejiga es un cáncer superficial o un cáncer invasivo.

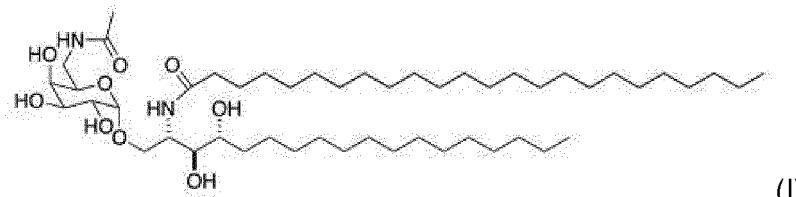
5. Compuesto ABX196 de fórmula (I):

65



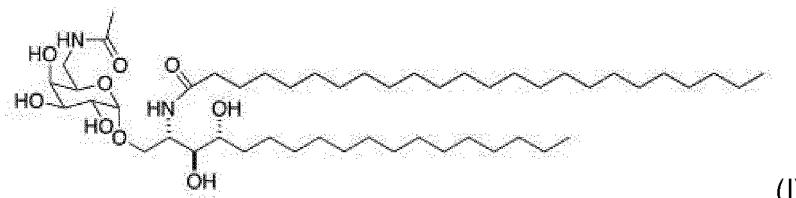
10 para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho procedimiento de tratamiento de cáncer de vejiga, el compuesto ABX196 se administra por vía intravesical o intravenosa.

6. Compuesto ABX196 de fórmula (I):



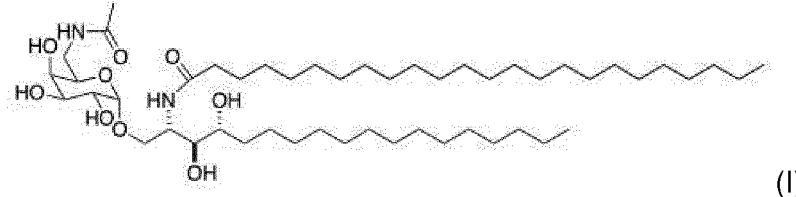
25 para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho procedimiento de tratamiento de cáncer de vejiga comprende además cirugía y/o radioterapia.

7. Compuesto ABX196 de fórmula (I):

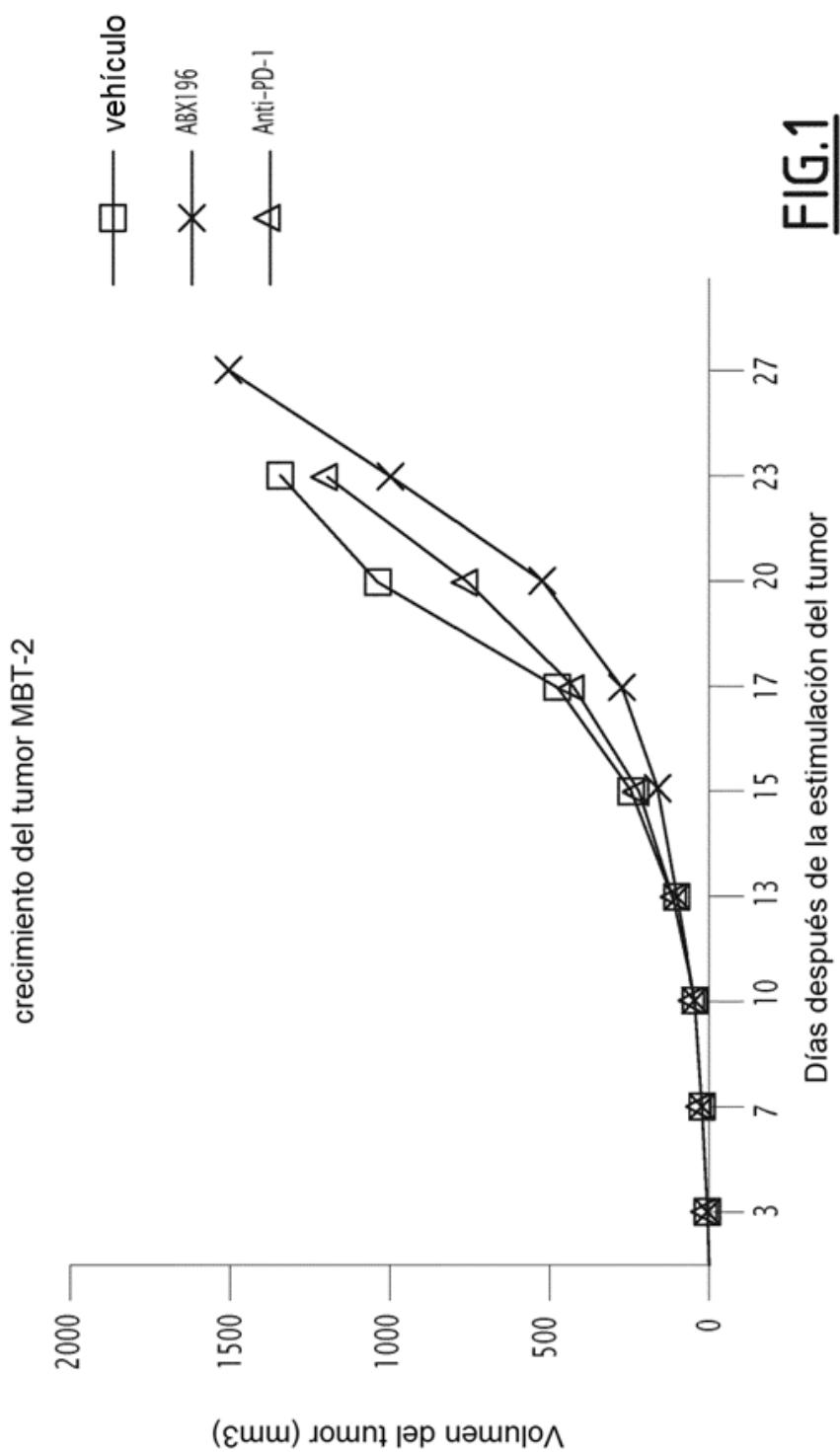


40 para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el volumen del tumor de vejiga disminuye después del tratamiento con el compuesto ABX196 en comparación con el volumen del tumor antes del tratamiento.

8. Composición farmacéutica que comprende el compuesto ABX196 de fórmula (I):



55 para su uso, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.



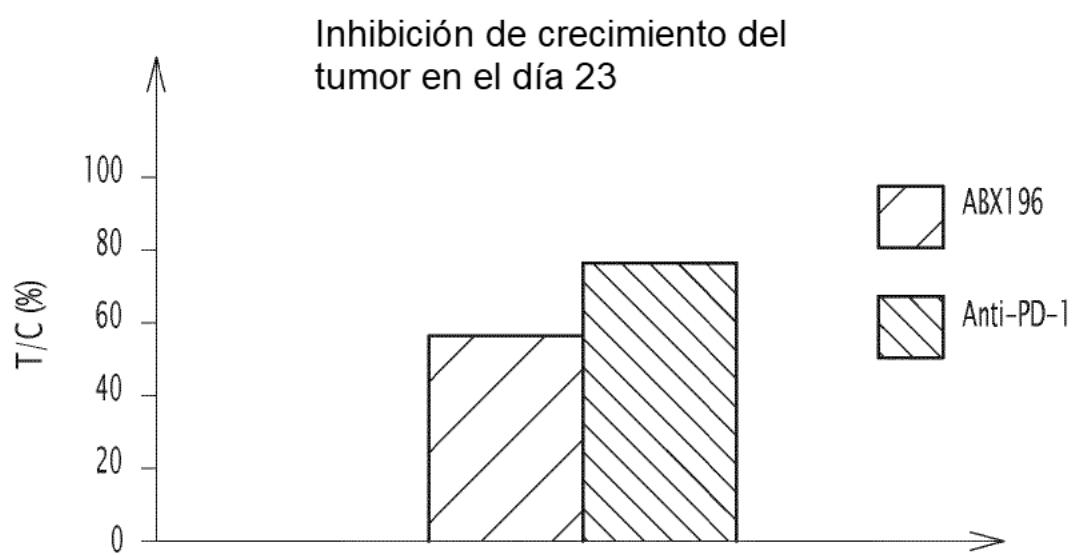


FIG.2