



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 981 986**

⑮ Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2016 PCT/EP2016/081798**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **22.06.2017 WO17103280**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2016 E 16819062 (7)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024 EP 3390448**

④ Título: **Terapia intravesical para el cáncer de vejiga**

⑩ Prioridad:

17.12.2015 GB 201522311

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.10.2024

⑦ Titular/es:

**PHOTOCURE ASA (100.0%)
Hoffsveien 4
0275 Oslo, NO**

⑦ Inventor/es:

HESTDAL, KJETIL

⑦ Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 981 986 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

Terapia intravesical para el cáncer de vejiga

5 La presente invención se refiere a una composición para la utilización en una terapia intravesical (es decir, dentro de la vejiga) para el cáncer de vejiga.

10 El cáncer de vejiga es el noveno diagnóstico de cáncer más común en todo el mundo, con más de 330.000 nuevos casos cada año y más de 130.000 muertes anuales. En cualquier momento dado, 2,7 millones de personas tienen algún antecedente de cáncer de vejiga urinaria.

15 El diagnóstico de cáncer de vejiga depende en última instancia del examen cistoscópico de la vejiga (cistoscopia) y la evaluación histológica del tejido resecado. En general, la cistoscopia se lleva a cabo inicialmente en la consulta, utilizando instrumentos flexibles. En el diagnóstico inicial de cáncer de vejiga, el 70 % de los casos tiene un diagnóstico de cáncer de vejiga no músculo-invasivo (CVNMI) y aproximadamente el 30 %, cáncer de vejiga músculo-invasivo (CVMI).

20 En el caso de que se haya detectado un tumor de vejiga durante la cistoscopia, el paciente se someterá a resección transuretral (RTU), es decir, un procedimiento en el que se visualiza la vejiga a través de la uretra y se resecan los tumores y lesiones. En el caso de CVNMI, dicha resección está destinada a eliminar por completo el tumor; en el caso de un CVMI, dicha resección es de naturaleza paliativa. Aparte de la resección del tumor, la RTU también se lleva a cabo para permitir un diagnóstico histológico correcto del tumor resecado/biopsias tumorales por parte de un patólogo.

25 Para los pacientes con CVMI, el tratamiento estándar es la cistectomía radical, es decir, la extirpación de la vejiga y órganos contiguos, es decir, la próstata y vesículas seminales en hombres, y el útero y anexos en las mujeres. También incluye la disección de los ganglios linfáticos regionales. La cistectomía también se recomienda en pacientes con CVNMI que presentan un riesgo elevado de progresión, es decir, pacientes que presentan múltiples tumores de alto grado recurrentes o tumores T1 de alto grado o tumores de alto grado con carcinoma *in situ* (CIS) concurrente. Además, se recomienda la cistectomía en pacientes con CVNMI que han recibido inmunoterapia de bacilo de 30 Calmette-Guérin (BCG) pero en los que dicho tratamiento ha fracasado.

35 Aunque es el estándar de oro para el tratamiento del CVMI y es recomendado en pacientes con determinados tipos de CVNMI, la cistectomía radical solo proporciona una supervivencia a 5 años en aproximadamente el 50 % de los pacientes. Con el fin de mejorar estos resultados insatisfactorios, se ha explorado la utilización de terapias neoadyuvantes desde los años 1980.

40 Actualmente se utiliza la radioterapia neoadyuvante y la quimioterapia neoadyuvante. Con la radioterapia neoadyuvante, la reducción del estadio del cáncer después de la radioterapia requiere aproximadamente 4 a 6 semanas. Sin embargo, el retraso de la cirugía en pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado más allá de 90 días ha mostrado causar un incremento significativo de la enfermedad extravesical (81 % frente al 52 %). La radioterapia neoadyuvante no está recomendada según las directrices europeas actuales para el CVMI, ya que no se dispone de datos que respalden que el uso de radioterapia neoadyuvante para el CVMI operable incremente la supervivencia.

45 La quimioterapia neoadyuvante presenta muchas ventajas, incluyendo que la quimioterapia se administra en el punto temporal más temprano, cuando la carga de enfermedad micrometastásica se espera que sea baja; esa tolerabilidad de la quimioterapia se espera que sea mejor antes de la cistectomía que después, y que hipotéticamente los pacientes con enfermedad micrometastásica podrían responder a la terapia neoadyuvante y revelar un estado patológico favorable determinado principalmente por el estado negativo en ganglios linfáticos y márgenes quirúrgicos negativos.

50 La quimioterapia neoadyuvante que contiene cisplatino ha mostrado mejorar significativamente la supervivencia (una mejora absoluta de 5 % de la supervivencia a los 5 años). Sin embargo, tal como se ha indicado anteriormente, el retraso de la cistectomía podría comprometer el desenlace en pacientes que no son sensibles a la quimioterapia y generalmente la anemia y neuropatía preoperatorias son más habituales en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante previamente a la cistectomía. Las directrices europeas actuales sobre el estado del CVMI señalan que:

55 «... la quimioterapia neoadyuvante presenta sus limitaciones con respecto a la selección de los pacientes, desarrollo actual de la técnica quirúrgica y combinaciones quimioterapéuticas actuales». Por lo tanto, hay espacio de mejora para las terapias neoadyuvantes para los pacientes de cáncer de vejiga programados para una cistectomía, es decir, pacientes de cáncer de vejiga con diagnóstico de CVMI o CVNMI con un riesgo elevado de progresión, incluyendo múltiples tumores de alto grado recurrentes o tumores T1 de grado alto o tumores de grado alto con carcinoma *in situ* (CIS) concurrente.

60 Para los pacientes con CVNMI, el tratamiento de referencia es la resección del tumor mediante RTU. La instilación en la vejiga del paciente de una composición que comprende HAL, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y exponer el interior de dicha vejiga a luz azul pueden utilizarse para mejorar la visualización del cáncer de vejiga durante la cistoscopia y/o la RTU. Como procedimiento estándar, se lleva a cabo cistoscopia y RTU utilizando luz blanca. Sin embargo, debido a que la utilización de luz blanca puede llevar a omitir lesiones que están presentes pero no son

5 visibles, con frecuencia se utiliza el diagnóstico fotodinámico (DFD) en tales procedimientos. El DFD implica la administración de un fotosensibilizador o un precursor del mismo (es decir, un «agente fotosensibilizador») en la zona de interés. El fotosensibilizador o precursor del mismo es incorporado por las células, en donde el precursor de fotosensibilizador es convertido en un fotosensibilizador activo. Tras la exposición de la zona de interés a luz de una longitud de onda adecuada, se excita el fotosensibilizador y, tras relajarse a su estado basal, se produce fluorescencia.

10 El éster hexílico de 5-ALA (hexaminolevulínato, HAL) y sus sales son agentes fotosensibilizadores de este tipo. HAL preferentemente penetra en las células en proliferación rápida, p. ej., células tumorales, donde es convertido en porfirinas, que son compuestos fotosensibilizadores y fluorescentes. Bajo la iluminación de luz azul posterior, las porfirinas emiten luz roja y, de esta manera, permiten la visualización específica y precisa del tumor. Hexvix® (Photocure ASA, Noruega), comercializado en EE. UU. y Canadá como Cysview®, es un fármaco aprobado disponible comercialmente que comprende HAL y se utiliza en el DFD en procedimientos de cistoscopia y RTU.

15 15 En pacientes con CVNMI, la cistoscopia guiada por HAL y la RTU han incrementado la detección tanto de tumores papilares como de lesiones planas de carcinoma *in situ* (CIS), siendo estas últimas difíciles de detectar con solo luz blanca. La RTU guiada por HAL de cáncer de vejiga en pacientes con CVNMI ha reducido adicionalmente la tasa de tumor residual después de dichos procedimientos y ha conducido a tasas más altas de supervivencia libre de recurrencia (SLR) e intervalos de SLR prolongados en comparación con solo RTU con luz blanca (ver Rink M, et al. Eur. Urol. 4(64), 2013, 624). Las directrices europeas actuales sobre el CVNMI y varias declaraciones de consenso 20 de grupos de expertos recomiendan el uso de RTU guiada por HAL en diversos contextos de gestión del CVNMI y algunos incluso recomiendan su utilización en todos los pacientes de CVNMI en la RTU inicial (ver Witjes JA, et al., Eur. Urol. 1(66), 2014, 863).

25 25 Aunque un tumor TaT1 puede resecarse por completo mediante RTU guiada por HAL, y la RTU guiada por HAL afecta favorablemente a la tasa de recurrencia, estos tumores pueden recurrir y progresar a cáncer de vejiga músculo-invasivo en un número limitado de casos. Por lo tanto, resulta necesario considerar la terapia adyuvante, es decir, quimioterapia adyuvante o quimioterapia adyuvante e inmunoterapia adyuvante, en todos los pacientes. La elección 30 de terapia puede considerarse de otra manera según qué riesgos son aceptables para el paciente individual. Normalmente, el paciente recibirá una instilación inmediata post-RTU de quimioterapia en la vejiga. La necesidad de terapia intravesical adyuvante adicional dependerá del pronóstico del paciente. En pacientes con un riesgo bajo de recurrencia tumoral, una sola instilación inmediata reduce el riesgo de recurrencia y se considera el tratamiento de referencia, es decir, no se administra ningún tratamiento adicional en estos pacientes antes de la recurrencia. Sin embargo, para otros pacientes, una sola instilación inmediata sigue siendo un tratamiento incompleto debido a que la 35 probabilidad de recurrencia y/o progresión es considerable. No existe ningún fármaco quimioterapéutico que sea superior con respecto a la eficacia: la mitomicina C, la epirrubicina y la doxorrubicina han mostrado todos un efecto beneficioso. Sin embargo, la mitomicina C (MMC) con frecuencia es el fármaco de elección.

40 40 Según las directrices EAU para el tratamiento del CVNMI, en pacientes con tumores TaT1 con riesgo intermedio o alto de recurrencia y riesgo intermedio o alto de progresión, después de una instilación inmediata de quimioterapia debe seguir un mínimo de un año de inmunoterapia de bacilo de Calmette-Guérin (BCG), o instilaciones adicionales de quimioterapia. En pacientes con CIS en la vejiga, está indicada BCG intravesical durante por lo menos un año.

45 45 Suponiendo que la terapia de mantenimiento con BCG es necesaria para una eficacia óptima, el problema de la toxicidad de BCG adquiere más importancia. Con consecuencia de los efectos secundarios más pronunciados de BCG en comparación con la quimioterapia intravesical, todavía existen reticencias a utilizarla. Las muertes debidas a sepsis por BCG y la elevada frecuencia de cistitis y reacciones alérgicas inducidas por BCG han comprometido su utilización. Además, el fracaso del tratamiento de BCG no es infrecuente.

50 50 En vista de lo anteriormente expuesto, existe una elevada necesidad de nuevos tipos de terapia adyuvante y neoadyuvante para la gestión del cáncer de vejiga.

55 55 Dicha nueva terapia incluye la utilización de anticuerpos anti-PD-L1. Anti-PD-L1 es un anticuerpo monoclonal experimental que ha sido diseñado para interferir con una proteína llamada PD-L1. El anticuerpo anti-PD-L1 tiene como diana PD-L1 expresada sobre las células de cáncer y las células inmunitarias infiltrantes de tumor, evitando que se une a PD-1 y B7.1 sobre la superficie de las células T. Mediante la inhibición de PD-L1, anti-PD-L1 podría permitir la activación de las células T, restaurando su capacidad de detectar y atacar eficazmente las células de cáncer, p. ej., las células de cáncer de vejiga. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «anticuerpos anti-PD-L1» se refiere a anticuerpos que inhiben PD-L1.

60 60 Otra nueva terapia incluye la utilización de anticuerpos anti-PD-1, preferentemente anticuerpos anti-PD-1. Anti-PD-1 es un anticuerpo monoclonal experimental que se une a la proteína PD-L1 (por sus siglas en inglés, ligando 1 de muerte programada), que está presente a niveles elevados en muchos tipos de cáncer, p. ej., el cáncer de vejiga. Mediante el bloqueo competitivo de la interacción con receptores de PD-1, se cree que anti-PD-1 restaura de esta manera las respuestas de células T anticáncer. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «anticuerpos anti-PD-1» se refiere a anticuerpos que inhiben PD-1.

- 5 De esta manera, los anticuerpos anti-PD-L1 y los anticuerpos anti-PD-1 presentan como diana componentes diferentes del mismo mecanismo de interacción entre células inmunitarias (específicamente, células T asesinas) y células de cáncer, aunque presentan un efecto terapéutico similar: los anticuerpo anti-PD-L1 tienen como diana PD-L1 (ligando 1 de muerte programada) expresada sobre las células de cáncer, mientras que los anticuerpos anti-PD-1 tienen como diana la otra mitad de este mecanismo: PD-1 (receptor 1 de muerte programada), que se expresa sobre las células T asesinas.
- 10 Tanto los anticuerpos anti-PD-L1 como los anticuerpos anti-PD-1 son principalmente para la administración parenteral o intravenosa. Dichas administraciones pueden conducir a efectos secundarios debido a la distribución sistémica del fármaco.
- 15 Sundararajan et al., Future Oncology, vol. 11, n.º 16, 1 de agosto de 2015, páginas 2299-2306 dan a conocer la utilización de anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 para el tratamiento del cáncer de vejiga. Los anticuerpos no se administran por vía intravesical.
- 20 Saylor, "Product Preview: Agreement reached for phase III clinical trial of bladder Ca agent", Urology Times, 1 de septiembre de 2015, anuncia el ensayo clínico de fase III de la apazicuona intravesical para el tratamiento de pacientes con CVNMI.
- 25 Jokish, Indian Journal of Urology, 2015, oct.-dic. 31(4): 304-311 proporciona una revisión de los tratamientos actuales para el cáncer de vejiga. La discusión referida a la utilización de los inhibidores de punto de control inmunitario está limitada al tratamiento de los estadios metastásicos del cáncer de vejiga utilizando MPDL3280A (atezolizumab), que presenta como diana PD-L1. No da a conocer la instilación de ninguna inmunoterapia anti-PD-L1 y/o anti-PD-1 en la vejiga para tratar el cáncer de vejiga.
- 30 Hurwitz et al., "The effect of BCG intravesical therapy and recurrence on PDL1 expression in non-invasive bladder cancers, 2015 ASCO Annual Meeting, Abstracts", 29 de mayo de 2015, examinan la expresión de PD-L1 en los cánceres de vejiga no invasivos y el grado en que su expresión podría verse afectada por el tratamiento con BCG intravesical.
- 35 Los presentes inventores ahora sugieren la utilización de una composición que comprende anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 y éster hexílico de 5-ALA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la terapia intravesical en pacientes con cáncer de vejiga.
- 40 El alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier referencia en la presente memoria a métodos de terapia se refiere a las composiciones para la utilización en un método de terapia según la presente invención. Los métodos de tratamiento médico no forman parte de la invención.
- 45 En un primer aspecto, la invención proporciona una composición que comprende anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 y éster hexílico de 5-ALA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un método de terapia para el cáncer de vejiga, en donde dicha composición se instila en la vejiga de un paciente con cáncer de vejiga y en donde después de la instilación de dicha composición en la vejiga de dicho paciente, el interior de la vejiga se expone a luz.
- 50 La expresión «anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1» se refiere a que la composición para la utilización en la invención comprende anticuerpos anti-PD-L1 o comprende anticuerpos anti-PD-1, o comprende tanto anticuerpos anti-PD-L1 como anticuerpos anti-PD-1.
- 55 Los anticuerpos anti-PD-L1 preferentes son los de Roche, preferentemente MPDL3280A. Dichos anticuerpos anti-PD-L1 preferentes se describen en los documentos n.º WO 2010/077634, WO 2013/019906 y n.º WO 2013/181452.
- 60 Los anticuerpos anti-PD-1 preferentes son los de Merck, preferentemente pembrolizumab (Keytruda). Dichos anticuerpos anti-PD-1 preferentes se describen en los documentos n.º WO 2010/156712, WO 2013/114335 y n.º WO 2013/079174.
- 65 Otros anticuerpos anti-PD-1 preferentes son los de Bristol-Myers Squibb, preferentemente el nivolumab (Opdivo). Dichos anticuerpos anti-PD-1 preferentes se describen en el documento n.º WO 2004/004771.
- 70 El cáncer de vejiga en el contexto de la invención es el cáncer de vejiga músculo invasivo (CVMI) o el cáncer de vejiga no músculo-invasivo (CVNMI).
- 75 Para los pacientes programados para una cistectomía, es decir, que presentan CVMI o CVNMI con un riesgo elevado de progresión, incluyendo múltiples tumores de alto grado recurrentes o tumores T1 de grado alto o tumores de grado alto con carcinoma in situ (CIS) concurrente, la terapia según la invención es una terapia neoadyuvante. La expresión «terapia neoadyuvante» se refiere a la administración de un agente terapéutico antes/previamente al tratamiento

principal para la enfermedad. En el contexto de la invención, el tratamiento principal para dichos pacientes es la cistectomía y la enfermedad es CVMI o CVNMI con un riesgo elevado de progresión, incluyendo múltiples tumores de grado alto recurrentes o tumores T1 de grado alto o tumores de grado alto con carcinoma in situ (CIS) concurrente.

5 En una realización, la invención proporciona una composición que comprende anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 y éster hexílico de 5-ALA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en un método de terapia para el cáncer de vejiga, en donde dicha composición se instila en la vejiga de un paciente con cáncer de vejiga programado para cistectomía y en donde después de la instilación de dicha composición en la vejiga de dicho paciente, el interior de la vejiga se expone a luz.

10 Para pacientes con CVNMI en los que no se recomienda cistectomía, p. ej., quienes presentan tumores TaT1 con bajo riesgo de recurrencia y progresión, o tumores TaT1 con riesgo intermedio o alto de recurrencia y riesgo intermedio de progresión o CIS, la terapia según la invención es una terapia adyuvante. La expresión «terapia adyuvante» se refiere a la administración de un agente terapéutico además del tratamiento principal para la enfermedad. En el contexto de la invención, el tratamiento principal para dichos pacientes es la RTU y la enfermedad es CVNMI en el que no se recomienda cistectomía.

15 En una realización adicional, la invención proporciona una composición que comprende anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 y éster hexílico de 5-ALA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en un método de terapia adyuvante para cáncer de vejiga, en donde dicha composición se instila en la vejiga de un paciente con cáncer de vejiga sometido a RTU y en donde después de la instilación de dicha composición en la vejiga de dicho paciente, el interior de la vejiga se expone a luz.

20 La terapia adyuvante según la invención puede llevarse a cabo antes, simultáneamente o después de dicha RTU.

25 La composición para la utilización en la invención puede comprender portadores, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables. La composición para la utilización en la invención es preferentemente una composición semisólida o una composición líquida. El término «semisólido» denota un estado físico que no es ni sólido ni líquido. Los semisólidos (o cuasisólidos) son similares a un sólido en algunos aspectos, p. ej., un semisólido puede soportar su propio peso y mantener su forma, aunque también comparte algunas propiedades con los líquidos, tales como la conformidad de la forma a algo que aplique presión sobre el mismo, o la capacidad de fluir bajo presión. Los semisólidos se caracterizan por una estructura tridimensional que es suficiente para proporcionar un carácter similar a un sólido al sistema no perturbado, pero que se rompe y realinea fácilmente bajo una fuerza aplicada. Los semisólidos presentan una rigidez y viscosidad intermedias entre las de un sólido y un líquido. Las composiciones semisólidas preferentes son las espumas, los geles y las lociones, preferentemente geles y lociones de baja viscosidad. Sin embargo, las composiciones líquidas resultan preferentes, especialmente las composiciones líquidas que son soluciones o suspensiones de anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1, es decir, que más preferentemente comprenden anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 en un portador líquido. Los portadores líquidos preferentes son agua o soluciones acuosas, lo más preferentemente, tampones acuosos.

40 En el caso de que la composición para la utilización en la invención sea una composición líquida que comprende agua, el pH de dicha composición preferentemente estará comprendido en el intervalo de entre 4,5 y 7,5.

45 La composición para la utilización en la invención preferentemente comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse en una o más instilaciones en la vejiga. Para los fines de la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 es una cantidad suficiente para llevar a cabo el tratamiento terapéutico junto con por lo menos el tratamiento principal, es decir, la cistectomía o la RTU. Pueden llevarse a cabo otros tratamientos neoadyuvantes o adyuvantes junto con la terapia de la invención, p. ej., radioterapia neoadyuvante, quimioterapia (neo)adyuvante o inmunoterapia (neo)adyuvante.

50 La cantidad de la composición para la utilización en la invención que se instila en la vejiga puede variar según el volumen y tamaño de la vejiga del paciente. En general, se instila un volumen aproximado de 50 ml de composición.

55 La composición para la utilización en la invención se instila preferentemente en la vejiga vacía mediante un catéter y se deja en la vejiga entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 3 horas, más preferentemente entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 2 horas, lo más preferentemente durante no menos de 1 hora.

60 La composición de la invención comprende éster hexílico de 5-ALA (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 Tal como se ha mencionado anteriormente, la RTU guiada por HAL en pacientes con CVNMI ha conducido a tasas superiores de supervivencia libre de recurrencia (SLR) e intervalos de SLR prolongados en comparación con la RTU con luz blanca por sí sola. Además, la RTU guiada por HAL en pacientes con CVMI aparentemente presenta un impacto sobre la supervivencia libre de recurrencia: en 268 pacientes consecutivos sometidos a cistectomía para cáncer de vejiga, se investigó retrospectivamente si los pacientes previamente a la cistectomía habían sido sometidos

5 a RTU guiada por HAL o si la RTU se había llevado a cabo con solo luz blanca. Se utilizó el análisis de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia libre de recurrencia (SLR) y la supervivencia global (SG). La SLR a tres años fue de 69,8 % en pacientes con RTU guiada por HAL y de 58,2 % en pacientes con RTU con luz blanca solo. La SG a tres años fue de 65,0 % en pacientes con RTU guiada por HAL y de 56,6%-. Estos resultados indican que la RTU guiada por HAL se asocia a una SLR mejorada tras la cistectomía en pacientes con CVM (ver G. Gakis et al., Urology vol. 82, n.º 3, suplemento, pósters no moderados, UP.046).

El término «5-ALA» denota el ácido 5-aminolevulínico, es decir, el ácido 5-amino-4-oxopentanoico.

10 La expresión «éster hexílico de 5-ALA» (HAL) denota el aminolevulínato de n-hexilo, es decir, el 5-amino-4-oxopentanoato de n-hexilo.

15 La expresión «sal farmacéuticamente aceptable» denota una sal que resulta adecuada para la utilización en el producto farmacéutico seco y que satisface los requisitos relacionados con, por ejemplo, la seguridad, la biodisponibilidad y la tolerabilidad (ver, por ejemplo, P. H. Stahl et al. (editores) *Handbook of Pharmaceutical Salts*, Publisher Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002).

20 La síntesis de éster hexílico de 5-ALA es conocida de la técnica y puede prepararse tal como se describe en, p. ej., el documento n.º WO 96/28412. Brevemente, el éster hexílico de 5-ALA puede prepararse mediante la reacción de 5-ALA con hexanol en la presencia de un catalizador, p. ej., un ácido. Además, el hidrocloruro de éster hexílico de 5-ALA se encuentra disponible comercialmente, p. ej., en la forma de Hexvix® (Photocure ASA e Ipsen Pharma SA) o Cysview® (Photocure Inc.).

25 El éster hexílico de 5-ALA para la utilización en realizaciones de la invención preferentemente se encuentra en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Dichas sales son preferentemente sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Entre los ácidos adecuados se incluyen, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, nítrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfónico y derivados de ácido sulfónico, las sales de ésteres de ALA y estos últimos ácidos se describen en el documento n.º WO 2005/092838 de Photocure ASA. Un ácido preferente es el ácido clorhídrico (HCl). Los procedimientos sintéticos de formación de sales son convencionales de la técnica y se describen en, por ejemplo, el documento n.º WO 2005/092838.

30 La concentración de HAL en la composición para la utilización en la invención está comprendida convenientemente en el intervalo de entre 0,1 % y 5 % en peso del peso total de la composición o la concentración equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de HAL, preferentemente entre 0,15 % y 3,5 %, y lo más preferentemente, de 0,17 %. En una realización más preferente, la sal hidrocloruro de HAL se utiliza en la composición a una concentración de 0,2 %.

35 En una realización preferente, la composición que comprende a) anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 y b) HAL o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la utilización en la invención es una composición líquida. Los portadores líquidos preferentes son agua o soluciones acuosas, lo más preferentemente, tampones acuosos.

40 En una realización preferente, el portador líquido es un tampón acuoso de fosfato, preferentemente un tampón acuoso de fosfato que comprende dihidrato de fosfato disódico, dihidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico y agua. En el caso de que la composición que comprende a) anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 y b) HAL o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la utilización en la invención sea una composición que comprende agua, dicha composición presenta un pH comprendido en el intervalo de entre 4,5 y 7,5, más preferentemente en el intervalo de entre 5,7 y 7,2.

45 La cantidad de la composición que comprende a) anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 y b) HAL o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se instila en la vejiga, puede variar según el volumen y tamaño de la vejiga del paciente. En general, se instila un volumen aproximado de 50 ml de composición.

50 La composición que comprende a) anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 y b) HAL o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la utilización en la invención se instila preferentemente en la vejiga vacía mediante un catéter y se deja en la vejiga entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 3 horas, más preferentemente entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 2 horas, lo más preferentemente durante no menos de 1 hora. En el caso de que el paciente no pueda retener la composición durante 1 hora, debe dejarse pasar por lo menos 1 hora desde la instilación de la composición en la vejiga para iniciar la exposición del interior de la vejiga a luz.

55 Para exponer el interior de la vejiga a luz, puede utilizarse cualquier longitud de onda de luz que resulte adecuada para excitar el éster hexílico de 5-ALA. Resulta preferente la luz blanca, es decir, luz visible con longitudes de onda de entre aproximadamente 350 y 700 nm, y/o luz azul, es decir, longitudes de onda de entre aproximadamente 360 nm y aproximadamente 450 nm, y/o luz roja, es decir, longitudes de onda de entre aproximadamente 600 y 670 nm. El término «y/o» significa que, p. ej., el interior de la vejiga, se expone a luz blanca o a luz azul, o a luz blanca y luz

azul, sucesivamente y no a la vez. Resulta especialmente preferente la luz blanca y/o luz azul, más preferentemente luz blanca seguido de luz azul.

- 5 Para exponer el interior de la vejiga a luz, resultan preferentes las fuentes de luz cistoscópicas aprobadas, que permiten la irradiación tanto con luz blanca como luz azul del interior de la vejiga. Dichos cistoscopios se encuentran disponibles comercialmente, p. ej., de Karl Storz (Photodynamic Diagnostic D-Light C (PDD) System), Olympus o Richard Wolf. Para la irradiación con luz roja, dichos equipos pueden modificarse con los filtros adecuados. Dichas fuentes de luz cistoscópicas pueden ser rígidas o flexibles.
- 10 La dosis de luz proporcionada durante la irradiación del interior de la vejiga con la utilización de luz blanca y luz azul puede variar, aunque es preferentemente de entre 0,01 y 100 J/cm², más preferentemente de entre 0,03 y 40 J/cm² y lo más preferentemente, de entre 0,1 y 3 J/cm². Para una fuente de luz cistoscópica con una salida comprendida en el intervalo de entre 47 y 82 mW, dicha dosis de luz se proporciona en aproximadamente 10 a 30 minutos (calculados basándose en una superficie de 300 cm² para una vejiga humana).
- 15 15 El método de terapia según la invención puede utilizarse como una terapia neoadyuvante para pacientes de cáncer de vejiga que están programados para una cistectomía.
- 20 En una realización, la invención proporciona una composición que comprende a) anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 y éster hexílico de 5-ALA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en un método de terapia neoadyuvante para cáncer de vejiga, en donde dicha terapia comprende (i) la instilación de dicha composición en la vejiga de un paciente con cáncer de vejiga que ha sido programado para una cistectomía y (ii) la exposición del interior de dicha vejiga a luz.
- 25 30 El tiempo entre el método de terapia neoadyuvante de la invención, es decir, instilación en la vejiga de una composición que comprende anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD1 o a) anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 y b) HAL o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la exposición del interior de dicha vejiga a luz, y la cistectomía puede variar, aunque es preferentemente de entre cero y 6 semanas, p. ej., entre cero y 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas, y más preferentemente entre cero y 3 semanas, p. ej., 1 o 2 semanas. «Cero» significa que la cistectomía se lleva a cabo directamente después de finalizar la irradiación con luz. Lo anterior presenta la ventaja de que el paciente solo se anestesia una vez.
- 35 Tal como se ha mencionado anteriormente, los pacientes de cáncer de vejiga que están programados para una cistectomía son los diagnosticados con CVMI o CVNMI con un riesgo elevado de progresión, incluyendo múltiples tumores de grado alto recurrentes o tumores T1 de grado alto o tumores de grado alto con carcinoma *in situ* (CIS) concurrente.
- 40 La terapia neoadyuvante de la invención puede llevarse a cabo una vez o repetidamente antes de la cistectomía, es decir, llevarse a cabo dos o más veces, p. ej., 3, 4, 5 o 6 veces, con un periodo entre los tratamientos de entre, p. ej., 4 días y 4 semanas, p. ej., de 1, 2 o 3 semanas.
- 45 50 El terapia neoadyuvante de la invención puede llevarse a cabo antes, simultáneamente o después de otras terapias neoadyuvantes, incluyendo la radioterapia neoadyuvante, la quimioterapia neoadyuvante (la instilación intravesical o la administración sistémica) con, p. ej., cisplatino, metotrexato, vinblastina, valrubicina, adriamicina, mitomicina C o combinaciones de los mismos e inmunoterapia neoadyuvante (instilación intravesical o administración sistémica) con, p. ej., BCG.
- 55 Tras la cistectomía, el paciente puede recibir quimioterapia adyuvante sistémica con, p. ej., cisplatino, metotrexato, vinblastina, adriamicina, gemcitabina, doxorrubicina, epirubicina, ciclofosfamida o combinaciones de los mismos. Alternativamente o además de lo anterior, el paciente puede recibir inmunoterapia adyuvante sistémica con, p. ej., anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1.
- 55 60 El método de terapia según la invención puede utilizarse como una terapia adyuvante para los pacientes de cáncer de vejiga sometidos a RTU, es decir, pacientes con diagnóstico de CVNMI.
- 65 En una realización adicional, la invención proporciona una composición que comprende a) anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 y éster hexílico de 5-ALA (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en un método de terapia adyuvante para cáncer de vejiga, en donde dicha terapia comprende (i) la instilación de dicha composición en la vejiga de un paciente con cáncer de vejiga sometido a RTU y (ii) la exposición del interior de dicha vejiga a luz.
- 65 El tiempo entre dicha RTU y la terapia adyuvante de la invención, es decir, la instilación en la vejiga de una composición que comprende anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 es preferentemente de entre cero y 6 semanas, p. ej., de entre cero y 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas, y más preferentemente, de entre cero y 3 semanas, p. ej., 1 o 2 semanas. «Cero» significa que la terapia adyuvante según la invención se lleva a cabo directamente después de dicha RTU.

- 5 En el caso de que la terapia adyuvante según la invención comprenda la instilación en la vejiga de una composición que comprende a) anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 y b) HAL o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la exposición del interior de dicha vejiga a luz, la RTU puede llevarse a cabo simultáneamente con dicha terapia, ya que la utilización de HAL permite la detección y, de esta manera, la resección precisa del tumor.
- 10 La terapia adyuvante de la invención puede llevarse a cabo antes, simultáneamente o después de otras terapias neoadyuvantes o adyuvantes, incluyendo la radioterapia (neo)adyuvante, la quimioterapia (neo)adyuvante, (instilación intravesical o administración sistémica) con, p. ej., cisplatino, metotrexato, vinblastina, valrubicina, adriamicina, mitomicina C o combinaciones de los mismos, e inmunoterapia (neo)adyuvante (instilación intravesical o administración sistémica) con, p. ej., BCG o anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende anticuerpos anti-PD-L1, que inhiben PD-L1, y/o anticuerpos anti-PD-1, que inhiben PD-1, y éster hexílico de 5-ALA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en un método de terapia para el cáncer de vejiga, en donde dicha composición se instila en la vejiga de un paciente con cáncer de vejiga y en donde después de la instilación de dicha composición en la vejiga de dicho paciente, el interior de dicha vejiga se expone a luz.
2. Composición para la utilización según la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende dichos anticuerpos anti-PD-L1 o dichos anticuerpos anti-PD-1, o en donde dicha composición comprende dichos anticuerpos anti-PD-L1 y dichos anticuerpos anti-PD-1.
3. Composición para la utilización según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho anticuerpo anti-PD-L1 es MPDL3280A, y/o en donde dicho anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab o nivolumab.
4. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos anticuerpos anti-PD-L1 y/o dichos anticuerpos anti-PD-1.
5. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición es una composición semisólida o una composición líquida, preferentemente una composición que comprende dichos anticuerpos anti-PD-L1 y/o dichos anticuerpos anti-PD-1 en un portador líquido, p. ej., en agua o solución acuosa, preferentemente en un tampón acuoso.
6. Composición para la utilización según la reivindicación 5, en donde la composición es una composición líquida que comprende agua y el pH de dicha composición está comprendido en el intervalo de entre 4,5 y 7,5.
7. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición se instila en la vejiga mediante un catéter y se deja en la vejiga entre 20 minutos y 3 horas.
8. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la concentración de éster hexílico de 5-ALA en la composición se encuentra comprendida en el intervalo de entre 0,1 % y 5 % en peso del peso total de la composición o la concentración equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de HAL.
9. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición es una composición líquida obtenida mediante la reconstitución de a) anticuerpos anti-PD-L1 liofilizados, que inhiben PD-L1, y/o anticuerpos anti-PD-1 liofilizados, que inhiben PD-1, y b) éster hexílico de 5-ALA liofilizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un portador líquido, preferentemente en agua o una solución acuosa, lo más preferentemente en un tampón acuoso.
10. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el interior de la vejiga se expone a luz blanca y/o luz azul y/o luz roja, preferentemente en donde el interior de la vejiga se expone a luz blanca seguido de luz azul.
11. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde dicha composición es para la utilización en un método de terapia neoadyuvante para pacientes de cáncer de vejiga programados para una cistectomía.
12. Composición para la utilización según la reivindicación 11, en donde el tiempo entre la realización de dicho método de terapia neoadyuvante y la cistectomía es de entre cero y 6 semanas.
13. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde dicha composición es para la utilización en un método de terapia adyuvante para pacientes de cáncer de vejiga sometidos a resección transuretral (RTU), preferentemente en donde el tiempo entre la realización de dicho método de terapia adyuvante y dicha RTU es de entre cero y 6 semanas.
14. Composición para la utilización según la reivindicación 13, en donde dicho método de terapia adyuvante y dicha RTU se llevan a cabo simultáneamente.