

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 015 668**

(51) Int. Cl.:

**A61K 41/00** (2010.01)  
**A61P 13/10** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2016 PCT/EP2016/081803**  
(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.06.2017 WO17103283**  
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2016 E 16819894 (3)**  
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2025 EP 3389717**

---

(54) Título: **Terapia neoadyuvante para el cáncer de vejiga**

(30) Prioridad:

**17.12.2015 GB 201522309**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.05.2025**

(73) Titular/es:

**PHOTOCURE ASA (100.00%)  
Hoffsveien 4  
0275 Oslo, NO**

(72) Inventor/es:

**HESTDAL, KJETIL**

(74) Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 3 015 668 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 neoadyuvante para el cáncer de vejiga

- 5 La presente invención se refiere a una composición para su uso en una terapia neoadyuvante para el cáncer de vejiga en pacientes con cáncer de vejiga que están programados para una cistectomía.

10 El cáncer de vejiga es el noveno diagnóstico de cáncer más común en todo el mundo, con más de 330.000 casos nuevos cada año y más de 130.000 muertes por año. En un momento dado, se observó que 2,7 millones de personas tenían antecedentes de cáncer de vejiga urinaria.

15 El diagnóstico del cáncer de vejiga depende en última instancia del examen cistoscópico de la vejiga (cistoscopia) y de la evaluación histológica del tejido resecado. En general, la cistoscopia se realiza inicialmente en el consultorio, utilizando instrumentos flexibles. En el diagnóstico inicial de cáncer de vejiga, el 70 % de los casos se diagnostican como cáncer de vejiga no invasivo muscular (NMIBC, *Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer*) y aproximadamente el 30 % como cáncer de vejiga invasivo muscular (MIBC, *Muscle-Invasive Bladder Cancer*).

20 Si se ha detectado un tumor de vejiga durante la cistoscopia, el paciente se someterá a una resección transuretral (TUR, *Transurethral Resection*), es decir, un procedimiento donde se visualiza la vejiga a través de la uretra y se extirpan los tumores y lesiones. En caso de NMIBC, dicha resección es para extirpar completamente el tumor, mientras que en caso de MIBC, dicha resección es de naturaleza paliativa. Además de la resección del tumor, la TUR también se lleva a cabo para permitir un diagnóstico histológico correcto del tumor resecado/biopsias tumorales por un patólogo.

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

Aunque es el estándar de oro para el tratamiento de MIBC y recomendado en pacientes con ciertos tipos de NMIBC, la cistectomía radical solo proporciona una supervivencia de 5 años en aproximadamente el 50 % de los pacientes. 35 Para mejorar estos resultados insatisfactorios, desde la década de 1980 se ha explorado el uso de terapias neoadyuvantes, es decir, terapias anteriores al tratamiento principal, la cistectomía.

40 Se ha utilizado radioterapia neoadyuvante, pero la estadificación del cáncer después de dicha radioterapia tarda aproximadamente 4-6 semanas. Además, un retraso de la cirugía en pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado más allá de los 90 días ha demostrado causar un aumento significativo de la enfermedad extravesical (81 frente a 52 %). No se recomienda la radioterapia neoadyuvante según las directrices europeas actuales sobre MIBC, ya que no existen datos que respalden que la radioterapia neoadyuvante para MIBC operable aumente la supervivencia.

45 La quimioterapia neoadyuvante tiene muchas ventajas, incluyendo que la quimioterapia se administra en el punto de tiempo más temprano, cuando se espera que la carga de la enfermedad micrometastásica sea baja; que se espera que la tolerabilidad de la quimioterapia sea mejor antes de la cistectomía que después; e hipotéticamente que los pacientes con enfermedad micrometastásica podrían responder a la terapia neoadyuvante y, por lo tanto, revelar un estado patológico favorable determinado principalmente por el estado negativo de los ganglios linfáticos y los márgenes quirúrgicos negativos. La quimioterapia neoadyuvante que contiene cisplatino ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia (mejora absoluta del 5 % en la supervivencia a 5 años). Sin embargo, como se indicó anteriormente, la cistectomía tardía puede comprometer el resultado en pacientes que no son sensibles a la quimioterapia y, en general, la anemia preoperatoria y la neuropatía son más comunes en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante antes de la cistectomía. Las directrices europeas actuales sobre MIBC afirman que "... la quimioterapia neoadyuvante tiene sus limitaciones con respecto a la selección de pacientes, el desarrollo actual de la técnica quirúrgica y las combinaciones actuales de quimioterapia". Por lo tanto, hay espacio para la mejora de las terapias neoadyuvantes para pacientes con cáncer de vejiga que están programados para una cistectomía.

60 Por lo tanto, sugerimos que un paciente con cáncer de vejiga programado para una cistectomía reciba terapia neoadyuvante comprendiendo la instilación en la vejiga de dicho paciente de una composición comprendiendo hexil éster 5-ALA (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y exponer el interior de dicha vejiga a la luz.

65 En el manejo del cáncer de vejiga, la instilación en la vejiga de un paciente de una composición comprendiendo HAL o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la exposición del interior de dicha vejiga a la luz azul se puede utilizar para mejorar la visualización del cáncer de vejiga durante la cistoscopia y/o TUR. Como procedimiento

estándar, la cistoscopia y la TUR se realizan con luz blanca. Sin embargo, dado que el uso de luz blanca puede provocar que no se detecten lesiones presentes pero no visibles, en dichos procedimientos se suele utilizar el diagnóstico fotodinámico (PDD, *Photodynamic Diagnosis*). El PDD implica la administración de un fotosensibilizante o un precursor del mismo (es decir, un "agente fotosensibilizante") a un área de interés. El fotosensibilizante o su precursor es absorbido por las células, donde un precursor de un fotosensibilizante se convierte en un fotosensibilizante activo. Tras la exposición del área de interés a la luz de una longitud de onda adecuada, el fotosensibilizante se excita y, tras la relajación a su estado base, se produce fluorescencia.

El hexil éster 5-ALA (hexaminolevulinato, HAL) y sus sales son tales agentes fotosensibilizantes. El HAL penetra preferiblemente en células de rápida proliferación, por ejemplo, células tumorales, donde se convierte en porfirinas, que son fotosensibilizantes y compuestos fluorescentes. Bajo la posterior iluminación con luz azul, las porfirinas emiten luz roja y, por lo tanto, permiten la visualización específica y precisa del tumor. Hexvix® (Photocure ASA, Noruega e Ipsen SA, Francia) es un fármaco aprobado y disponible en el mercado que comprende HAL y se utiliza en PDD en procedimientos de cistoscopia y TUR.

En pacientes con NMIBC, la cistoscopia guiada por HAL y TUR han mejorado la detección de tumores papilares y lesiones de carcinoma in situ (CIS) plano, las últimas de las cuales son difíciles de detectar solo con luz blanca. TUR guiada por HAL del cáncer de vejiga en pacientes con NMIBC ha reducido aún más la tasa de tumor residual después de dichos procedimientos y ha llevado a tasas superiores de supervivencia libre de recurrencia (RFS, *Recurrence Free Survival*) e intervalos prolongados de RFS en comparación con la TUR de luz blanca sola (véase Rink M, y col. Eur Urol 4(64), 2013,624). Las directrices europeas existentes sobre NMIBC y las declaraciones de consenso de varios grupos de expertos recomiendan el uso de TUR guiada por HAL en diversos entornos de tratamiento de NMIBC y algunos incluso recomiendan su uso en todos los pacientes con NMIBC en la TUR inicial (véase Witjes JA, y col., Eur Urol 1(66), 2014, 863).

También en pacientes con MIBC, la TUR guiada por HAL afecta la supervivencia libre de recurrencia: en 268 pacientes consecutivos que se sometieron a cistectomía, se investigó retrospectivamente si los pacientes antes de la cistectomía se habían sometido a TUR guiada por HAL o si la TUR se llevó a cabo solo con luz blanca. El análisis de Kaplan-Meier se utilizó para estimar la supervivencia libre de recurrencia (RFS) y la supervivencia global (OS, *Overall Survival*). La RFS a 3 años fue del 69,8 % en pacientes con TUR guiada por HAL y del 58,2 % en pacientes con TUR de luz blanca sola. La OS a 3 años fue del 65,0 % en pacientes con TUR guiada por HAL y del 56,6 %. Estos resultados indican que la TUR guiada por HAL se asocia con una mejor RFS después de la cistectomía en pacientes con MIBC (véase G. Gakis y col., Urology Vol. 82, N.º 3, Supplement, Unmoderated Posters, UP.046).

La tasa de tumor residual y la detección de todas las lesiones tumorales en la vejiga durante la TUR realizada en pacientes con MIBC no es un problema, ya que la vejiga se extirpa en su totalidad de todos modos. Por lo tanto, la TUR en pacientes con MIBC generalmente se realiza solo con luz blanca y no hay una recomendación de guía de uso de la guía HAL bajo dichas TUR.

Claramente, en vista de su uso actual en el tratamiento del cáncer de vejiga, es sorprendente que HAL se pueda usar como una terapia neoadyuvante para pacientes con cáncer de vejiga que están programados para una cistectomía.

HAL tiene varias ventajas en comparación con la radioterapia o quimioterapia neoadyuvante mencionada anteriormente, donde las náuseas, los vómitos, la fatiga, la anemia, el daño a las superficies epiteliales, el malestar intestinal/estrés gastrointestinal, la nefrotoxicidad, la neurotoxicidad, la hinchazón, la depresión del sistema inmunitario y la infertilidad son efectos adversos conocidos y comunes. Por el contrario, la mayoría de las reacciones adversas notificadas a HAL (en forma de Hexvix®) fueron transitorias y de intensidad leve o moderada. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con Hexvix® fueron espasmos de vejiga, notificados por el 2,4 % de los pacientes, disuria (1,8 %), dolor de vejiga (1,7 %) y hematuria (1,7 %).

Además, HAL tiene un perfil metabólico altamente favorable en comparación con los quimioterapéuticos neoadyuvantes, por ejemplo, cisplatino. El HAL interfiere con la propia vía biosintética del hemo del cuerpo y conduce a la acumulación de porfirinas fotoactivas, particularmente la protoporfirina IX (PpIX), el último intermedio en la síntesis de hemo. Dado que dichas porfirinas fotoactivas son compuestos que se producen de forma natural en el cuerpo, existe un "procedimiento natural" en el cuerpo para degradar (metabolizar) y excretar hemo degradado.

Bader y col., Urologic Oncology: Seminarios e Investigaciones Originales 31 (2013) 1178-1183 describe un estudio de Fase I para evaluar la seguridad y viabilidad de la terapia fotodinámica (PDT, *Photodynamic Therapy*) basada en HAL como tratamiento adyuvante después de la resección transuretral de la vejiga (TURB, *Transurethral Resection of the Bladder*) en pacientes con carcinoma de células uroteliales de vejiga de riesgo intermedio o alto.

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier referencia en esta invención a procedimientos de terapia se refiere a las composiciones para su uso en un procedimiento de terapia según la presente invención. Los procedimientos de tratamiento médico no forman parte de la invención.

En un primer aspecto, la invención proporciona una composición comprendiendo hexil éster 5-ALA (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en una terapia neoadyuvante para el cáncer de vejiga muscular invasivo (MIBC) o el cáncer de vejiga no muscular invasivo (NMIBC) con un alto riesgo de progresión en un paciente con cáncer de vejiga que está programado para una cistectomía, la terapia comprende instilar dicha composición en la vejiga de dicho paciente y exponer el interior de dicha vejiga a luz blanca y luz azul de un cistoscopio, donde el tiempo entre dicha terapia neoadyuvante y la cistectomía es de cero a 6 semanas.

El cáncer de vejiga en el contexto de la invención es cáncer de vejiga muscular invasivo (MIBC) o cáncer de vejiga no muscular invasivo (NMIBC) con un alto riesgo de progresión. En este último caso, el NMIBC es uno con un alto riesgo de progresión, incluidos múltiples tumores recurrentes de alto grado o tumores T1 de alto grado o tumores de alto grado con carcinoma in situ (CIS) concurrente.

El término "terapia neoadyuvante" significa la administración de un agente terapéutico antes del tratamiento principal para la enfermedad. En el contexto de la invención, el tratamiento principal es la cistectomía y la enfermedad es el cáncer de vejiga, es decir, MIBC o NMIBC con un alto riesgo de progresión.

El término "5-ALA" denota ácido 5-aminolevulínico, es decir, ácido 5-amino-4-oxo-pentanoico.

El término "hexil éster 5-ALA" (HAL) denota aminolevulinato de n-hexilo, es decir, 5-amino-4-oxo-pentanoato de n-hexilo.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" denota una sal que es adecuada para su uso en un producto farmacéutico seco y que cumple con los requisitos relacionados, por ejemplo, con la seguridad, la biodisponibilidad y la tolerabilidad (véase, por ejemplo, P. H. Stahl y col. (editores). *Handbook of Pharmaceutical Salts*, Editorial Helvetica Chimica Acta, Zúrich, 2002).

En la técnica se conoce la síntesis de hexil éster 5-ALA y se puede preparar como se describe, por ejemplo, en el documento WO 96/28412. Brevemente, el hexil éster 5-ALA se puede preparar por reacción de 5-ALA con hexanol en presencia de un catalizador, por ejemplo, un ácido. Además, el clorhidrato de hexil éster 5-ALA está disponible comercialmente, por ejemplo, en forma de Hexvix® (Photocure ASA e Ipsen Pharma SA) o Cysview® (Photocure Inc.).

El hexil éster 5-ALA para su uso en realizaciones de la invención está preferentemente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Dichas sales son preferentemente sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, derivados de ácido clorhídrico, nítrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfónico y sulfónico, las sales de ésteres de ALA y los últimos ácidos se describen en el documento WO 2005/092838 de Photocure ASA. Un ácido preferido es ácido clorhídrico, HCl. Procedimientos sintéticos para la formación de sales son convencionales en la técnica y se describen, por ejemplo, en el documento WO 2005/092838.

La concentración de HAL en la composición para su uso en la invención está convenientemente en el intervalo del 0,1 al 5 % en peso del peso total de la composición o la concentración equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de HAL, preferentemente del 0,15 al 3,5 %, y lo más preferentemente del 0,17 % (por ejemplo, correspondiente al 0,2 % de clorhidrato de HAL).

La composición para su uso en la invención puede comprender portadores, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables. La composición para su uso en la invención es preferentemente una composición semisólida o una composición líquida. El término "semisólido" denota un estado físico que no es sólido ni líquido. Semisólidos (o cuasisólidos) son similares a un sólido en algunos aspectos, por ejemplo, un semisólido puede soportar su propio peso y mantener su forma, pero también comparte algunas propiedades de los líquidos, como la conformidad de la forma con algo que le aplica presión o la capacidad de fluir bajo presión. Semisólidos se caracterizan por una estructura tridimensional que es suficiente para impartir un carácter sólido al sistema inalterado, pero que se descompone y realinea fácilmente bajo una fuerza aplicada. Semisólidos tienen una rigidez y viscosidad intermedias entre un sólido y un líquido. Composiciones semisólidas preferidas son espumas, geles y lociones, preferiblemente geles y lociones de baja viscosidad. Sin embargo, se prefieren composiciones líquidas, especialmente composiciones líquidas que son soluciones o suspensiones de HAL en un portador líquido. Vehículos líquidos preferidos son agua o soluciones acuosas, los vehículos líquidos más preferidos son tampones acuosos.

La composición para su uso en la invención puede contener excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsionantes, mucoadhesivos, agentes de penetración superficial o agentes quelantes (véase, por ejemplo, el documento WO 2010/142457).

En una realización preferida de la invención, la composición para su uso en la invención es una composición líquida comprendiendo un vehículo líquido, más preferentemente agua o una solución acuosa y lo más preferentemente un tampón acuoso, preferentemente un tampón de fosfato. En una realización particularmente preferida de la invención, la composición para su uso en la invención comprende como vehículo líquido un tampón de fosfato acuoso, más

preferentemente un tampón de fosfato comprendiendo fosfato disódico dihidrato, dihidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua.

- 5 En una realización particularmente preferida de la invención, la composición para uso de la invención es Hexvix®, es decir, una disolución de clorhidrato de hexil éster 5-ALA (2 mg/ml; 0,2 %) en un tampón acuoso comprendiendo fosfato disódico dihidrato, dihidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua.
- 10 En una realización preferida de la invención, el HAL o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se proporciona en una forma liofilizada, y se reconstituye en un vehículo líquido, preferentemente en agua o una solución acuosa, más preferentemente en un tampón acuoso, antes de su uso.
- 15 Si la composición para su uso en la invención es una composición líquida comprendiendo agua, el pH de dicha composición está preferentemente en el intervalo de 4,5 a 7,5, más preferentemente un pH en el intervalo de 5,7 a 7,2.
- 20 La cantidad de la composición, que se instila a la vejiga, puede variar según el volumen de la vejiga y el tamaño de la vejiga del paciente. En general, y como se observa en el uso de Hexvix®, un volumen de aproximadamente 50 ml de la composición es adecuado y suficiente.
- 25 La composición para su uso en la invención se instila preferiblemente en la vejiga vacía a través de un catéter, preferiblemente un catéter que es parte de un cistoscopio, y se deja en la vejiga de alrededor de 20 minutos a alrededor de 3 horas, más preferiblemente de alrededor de 30 minutos a alrededor de 2 horas, lo más preferiblemente no menos de 1 hora, por ejemplo, 1 hora. Si el paciente no puede retener la composición durante 1 hora, se debe permitir que pase al menos 1 hora desde la instilación de la composición en la vejiga hasta el inicio de la exposición del interior de la vejiga a la luz.
- 30 Para exponer el interior de la vejiga a la luz, se utiliza luz blanca, es decir, luz visible con longitudes de onda de aproximadamente 350 a 700 nm y luz azul, es decir, longitudes de onda de aproximadamente 360 nm a aproximadamente 450 nm, que es adecuada para excitar el hexil éster 5-ALA. El término "y" significa que el interior de la vejiga está expuesto a luz blanca y luz azul, posteriormente y no al mismo tiempo. La luz blanca seguida de la luz azul es especialmente preferida. Por lo tanto, en una realización, el interior de la vejiga se expone primero a luz blanca y a continuación se expone posteriormente a luz azul.
- 35 En una primera realización preferida de la invención, la invención proporciona Hexvix®, es decir, una disolución de clorhidrato de hexil éster 5-ALA (2 mg/ml; 0,2 %) en un tampón acuoso comprendiendo fosfato disódico dihidrato, dihidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para su uso en una terapia neoadyuvante para cáncer de vejiga muscular invasivo (MIBC) o cáncer de vejiga no muscular invasivo (NMIBC) con un alto riesgo de progresión en un paciente con cáncer de vejiga que está programado para una cistectomía, la terapia comprende a) instilar Hexvix® en la vejiga de dicho paciente y b) exponer el interior de dicha vejiga a luz blanca y a continuación posteriormente a luz azul de un cistoscopio, donde el tiempo entre la terapia neoadyuvante y la cistectomía es de cero a 6 semanas.
- 40 Para exponer el interior de la vejiga a la luz, se prefieren fuentes de luz cistoscópicas aprobadas que permitan la irradiación tanto de luz blanca como de luz azul del interior de la vejiga. Dichos cistoscopios están disponibles en el mercado, por ejemplo, en Karl Storz (Photodynamic Diagnostic D-Light C (PDD) System), Olympus o Richard Wolf. Dichas fuentes luminosas cistoscópicas pueden ser rígidas o flexibles.
- 45 La dosis de luz administrada durante la irradiación del interior de la vejiga con el uso de luz blanca y azul puede variar, pero es preferentemente de 0,01 a 100 J/cm<sup>2</sup>, más preferentemente de 0,03 a 40 J/cm<sup>2</sup> y lo más preferentemente de 0,1 a 3 J/cm<sup>2</sup>. Para una fuente de luz cistoscópica con una salida en el intervalo de 47 - 82 mW, dicha dosis de luz se proporciona en aproximadamente 10 a 30 minutos (calculada según un área de superficie de 300 cm<sup>2</sup> para una vejiga humana).
- 50 El tiempo entre la terapia neoadyuvante de la invención, es decir, la instilación en la vejiga de una composición comprendiendo HAL y la exposición del interior de dicha vejiga a la luz y la cistectomía es de cero a 6 semanas, por ejemplo, de cero a 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas, y más preferentemente de cero a 3 semanas, por ejemplo, 1 o 2 semanas. "Cero" significa que la cistectomía se lleva a cabo directamente después de que se finalice la irradiación de luz proporcionada en el procedimiento neoadyuvante de la invención. Esto tiene la ventaja de que el paciente solo se anestesia una vez.
- 55 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, por ejemplo, 3, 4, 5 o 6 veces, con un período entre los tratamientos de, por ejemplo, 4 días a 4 semanas, por ejemplo, 1, 2 o 3 semanas.
- 60 La terapia neoadyuvante de la invención puede llevarse a cabo antes, simultáneamente o después de otras terapias
- 65 La terapia neoadyuvante de la invención puede llevarse a cabo antes, simultáneamente o después de otras terapias

neoadyuvantes, que incluyen radioterapia neoadyuvante, quimioterapia neoadyuvante (instilación intravesical o administración sistémica) con, por ejemplo, cisplatino, metotrexato, vinblastina, valurubicina, adriamicina, mitomicina C o combinaciones de las mismas e inmunoterapia neoadyuvante (instilación intravesical o administración sistémica) con, por ejemplo, BCG.

5 Una inmunoterapia neoadyuvante preferida que puede llevarse a cabo antes, simultáneamente o después de la terapia neoadyuvante de la invención incluye el uso de anticuerpos anti-PD-L1. Anti-PD-L1 es un anticuerpo monoclonal en investigación diseñado para interferir con una proteína llamada PD-L1. Anti-PD-L1 se dirige a PD-L1 expresada en células cancerosas y células inmunitarias infiltrantes de tumores, evitando que se une a PD-1 y B7.1 en la superficie de las células T. Al inhibir PD-L1, anti-PD-L1 puede permitir la activación de las células T, restaurando su capacidad para detectar y atacar eficazmente las células cancerosas, por ejemplo, las células de cáncer de vejiga.

10 Otra inmunoterapia neoadyuvante preferida que puede llevarse a cabo antes, simultáneamente o después de la terapia neoadyuvante de la invención incluye el uso de anticuerpos anti-PD-1. Anti-PD-1 es un anticuerpo monoclonal en investigación que se une a la proteína PD-L1 (ligando 1 de muerte programada), que está presente en niveles altos en muchos tipos de cáncer, por ejemplo, cáncer de vejiga. Al bloquear competitivamente la interacción con los receptores PD-1, se cree que anti-PD-1 restaura así las respuestas de las células T anticancerosas.

15 Por lo tanto, los anticuerpos anti-PD-L1 y los anticuerpos anti-PD-1 se dirigen a diferentes componentes del mismo mecanismo de interacción entre las células inmunitarias (específicamente las células T asesinas) y las células cancerosas, pero tienen un efecto terapéutico similar: los anticuerpos anti-PD-L1 se dirigen a PD-L1 (ligando de muerte programada 1) expresado en las células cancerosas, mientras que los anticuerpos anti-PD-1 se dirigen a la otra mitad de este mecanismo, PD-1 (receptor de muerte programada 1), que se expresa en las células T asesinas.

20 25 En un segundo aspecto, la invención proporciona a) una composición comprendiendo hexil éster 5-ALA (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y b) una composición comprendiendo anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1, cada uno de los cuales es para su uso en una terapia neoadyuvante para el cáncer de vejiga muscular invasivo (MIBC) o el cáncer de vejiga no muscular invasivo (NMIBC) con un alto riesgo de progresión en un paciente con cáncer de vejiga que está programado para una cistectomía, dicha terapia neoadyuvante comprende instilar a) en la vejiga de dicho paciente y exponer el interior de dicha vejiga a luz blanca y luz azul de un cistoscopio e instilar b) en la vejiga de dicho paciente, donde el tiempo entre la terapia neoadyuvante y la cistectomía es de cero a 6 semanas.

30 35 Realizaciones y realizaciones preferidas del segundo aspecto de la invención son aquellas descritas en el contexto del primer aspecto de la invención.

Anticuerpos anti-PD-L1 preferidos son los de Roche, preferentemente MPDL3280A. Dichos anticuerpos anti-PD-L1 preferidos se describen en los documentos WO 2010/077634, WO 2013/019906 y WO 2013/181452.

40 Anticuerpos anti-PD-1 preferidos son los de Merck, preferiblemente pembrolizumab (Keytruda). Dichos anticuerpos anti-PD-1 preferidos se describen en los documentos WO 2008/156712, WO 2009/114335 y WO 2013/079174.

Otros anticuerpos anti-PD-1 preferidos son los de Bristol-Myers Squibb, preferentemente nivolumab (Opdivo). Dichos anticuerpos anti-PD-1 preferidos se describen en el documento WO 2004/004771.

45 50 La terapia neoadyuvante según la invención puede llevarse a cabo antes, posteriormente o después de una terapia neoadyuvante con anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1.

Dichos anticuerpos pueden formularse y administrarse como se describe en los documentos WO 2010/077634, WO 2013/019906 y WO 2013/181452 (para anticuerpos anti-PD-L1) o en los documentos WO 2004/004771, WO 2008/156712, WO 2009/114335 y WO 2013/079174 (para anticuerpos anti-PD-1), es decir, formulados en una formulación que es adecuada para administración parenteral (por ejemplo, subcutánea) o intravenosa. En una realización preferida de la invención, dichos anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 se formulan para su instilación en la vejiga, preferentemente como una composición líquida. Composiciones líquidas preferidas son soluciones o suspensiones de anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1, es decir, más preferiblemente comprenden anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 en un vehículo líquido. Vehículos líquidos preferidos son agua o soluciones acuosas, lo más preferiblemente tampones acuosos.

60 65 En una realización preferida de la invención, los anticuerpos anti-PD-L1 y/o los anticuerpos anti-PD-1 se proporcionan en una forma liofilizada, y se reconstituyen en un vehículo líquido, preferentemente en agua o una solución acuosa, más preferentemente en un tampón acuoso, antes de su uso.

Si la composición líquida comprende agua, el pH de dicha composición está preferentemente en el intervalo de 4,5 a 7,5.

En una realización preferida de la invención, la composición para su uso en la terapia neoadyuvante de la invención 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 esta invención, una cantidad terapéuticamente efectiva de anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 es una cantidad suficiente

5 para lograr el tratamiento terapéutico junto con al menos el tratamiento principal, es decir, cistectomía. Se pueden llevar a cabo otros tratamientos neoadyuvantes junto con la terapia neoadyuvante de la invención, por ejemplo, radioterapia neoadyuvante, quimioterapia neoadyuvante o inmunoterapia neoadyuvante.

10 Después de la cistectomía, el paciente puede recibir quimioterapia adyuvante con, por ejemplo, cisplatino, metotrexato, vinblastina, Adriamicina, gemcitabina, doxorrubicina, epirrubicina, ciclofosfamida o combinaciones de los mismos. De manera alternativa o adicional, el paciente puede recibir inmunoterapia adyuvante con, por ejemplo, anticuerpos anti-PD-L1.

15 En un tercer aspecto, la invención proporciona una composición comprendiendo a) hexil éster 5-ALA (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y b) anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-1 para su uso en la terapia neoadyuvante para el cáncer de vejiga muscular invasivo (MIBC) o el cáncer de vejiga no muscular invasivo (NMIBC) con un alto riesgo de progresión en un paciente con cáncer de vejiga que está programado para una cistectomía, dicha terapia neoadyuvante comprende la instilación de la composición en la vejiga de dicho paciente y la exposición del interior de dicha vejiga a la luz blanca y la luz azul de un cistoscopio, donde el tiempo entre la terapia neoadyuvante y 20 la cistectomía es de cero a 6 semanas.

Realizaciones y realizaciones preferidas del tercer aspecto de la invención son las descritas en el contexto del primer y segundo aspecto de la invención.

25

## REIVINDICACIONES

1. Composición comprendiendo hexil éster 5-ALA (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en una terapia neoadyuvante para el cáncer de vejiga muscular invasivo (MIBC) o el cáncer de vejiga no muscular invasivo (NMIBC) con un alto riesgo de progresión en un paciente con cáncer de vejiga que está programado para una cistectomía, la terapia comprende instilar dicha composición en la vejiga de dicho paciente y exponer el interior de dicha vejiga a luz blanca y luz azul de un cistoscopio, donde el tiempo entre dicha terapia neoadyuvante y la cistectomía es de cero a 6 semanas.
- 5 2. Composición para su uso según la reivindicación 1, donde la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable de HAL.
- 10 3. Composición para su uso según la reivindicación 2, donde la composición comprende la sal de clorhidrato de HAL.
- 15 4. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición comprende HAL en el intervalo del 0,1 al 5 % en peso del peso total de la composición o la concentración equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de HAL.
- 20 5. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición es una composición semisólida o una composición líquida.
- 25 6. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición es una composición líquida comprendiendo un portador líquido, preferentemente agua, una solución acuosa o un tampón acuoso, preferentemente un tampón de fosfato.
- 30 7. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición es una composición líquida comprendiendo clorhidrato de hexil éster 5-ALA a una concentración del 0,2 % en un tampón de fosfato acuoso comprendiendo fosfato disódico dihidrato, dihidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua.
- 35 8. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición se instila en la vejiga a través de un catéter y se deja en la vejiga de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 3 horas.
- 40 9. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde se deja pasar al menos 1 hora desde la instilación de la composición en la vejiga hasta el inicio de la exposición del interior de la vejiga a la luz.
10. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el interior de la vejiga es expuesto a luz blanca seguida de luz azul.
- 45 11. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha terapia neoadyuvante se lleva a cabo antes, simultáneamente o después de otras terapias neoadyuvantes.
12. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha composición comprende además anticuerpos anti-PD-L1 y/o anticuerpos anti-PD-I.
- 50 13. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el cistoscopio tiene una salida en el intervalo de 47 - 82 mW y la dosis de luz administrada durante la exposición es de 0,01 a 100 J/cm<sup>2</sup>.
14. Composición para su uso según la reivindicación 13, donde la dosis de luz es de 0,03 a 40 J/cm<sup>2</sup>.
- 55 15. Composición para su uso según la reivindicación 13, donde la dosis de luz es de 0,1 a 3 J/cm<sup>2</sup>.